Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

SEROEPIDEMIOLOGIE VON MYCOPLASMA PNEUMONIAE IN EINEM SÜDDEUTSCHEN DORF

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
INGRID ZWEIGLE
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0067

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

SEROEPIDEMIOLOGIE VON MYCOPLASMA PNEUMONIAE IN EINEM SÜDDEUTSCHEN DORF

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
INGRID ZWEIGLE
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1986

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R. Heinrich
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Dietz

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Vom Mycoplasma mycoides über das Eaton agent zum Mycoplasma pneumoniae	1
1.2	Klinische Manifestationen der Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae	1
1.2.1	Erkrankungen des Respirationstraktes	2
1.2.2	Extrapulmonale Manifestationen	5
1.3	Bedeutung von Mycoplasma pneumoniae im Vergleich zu anderen Erregern	7
1.3.1	Vorkommen von Mycoplasma pneumoniae und anderen Erregern bei Pneumonien	7
1.3.2	Bedeutung von Mycoplasma pneumoniae Infektionen im Vergleich zu anderen Erregern in Abhängigkeit von der Altersgruppe	11
1.4	Epidemiologie	15
1.4.1	Altersverteilung der Personen mit Mycoplasma pneumoniae Infektionen	15
1.4.2	Infektionsausbreitung in Familien	19
1.4.3	Geschlechtsverteilung	19
1.4.4	Jahreszeitliche Häufungen	19
1.4.5	Ausscheidungsdauer	20
1.4.6	Inkubationszeit	21
1.4.7	Übertragungsmodus	21
1.5	Bedeutung nachweisbarer Antikörper	22
1.5.1	Zeitraum der Antikörperentwicklung	22
1.5.2	Bei Infektion bereits vorhandene Antikörper und Erkrankungsrisiko	23
1.5.3	Schwerere Erkrankungen nach früheren Infektionen	25
1.5.4	Verhältnis von Antikörper-Titeranstieg und Schwere der Erkrankung	26

		Seite
1.5.5	Titerpersistenz	26
1.5.6	Reinfektionen	26
1.5.7	Autoimmunreaktionen bei Mycoplasma pneumoniae Infektionen	27
1.5.7.1	Kälteagglutinine und -antikörper	27
1.5.7.2	Andere Autoantikörper	28
1.6	Diagnostik	28
1.6.1	Vergleich von Serologie und dem Anlegen von Kulturen	29
1.6.2	Vergleich von IHA, KBR und Wachstumshemmtest	29
1.6.3	IHA-Test	29
1.6.4	Kälteagglutinine	30
1.7	Die "Seebronner Studie"	31
2.	MATERIAL UND METHODIK	34
2.1	Die Zielgruppe	34
2.2	Werbung der Probanden	34
2.3	Blutabnahme und Fragebogenaktion	34
2.4	Transport und Verteilung der Seren	40
2.5	Labormethode	40
3.	ERGEBNISSE	42
3.1	Vergleich von Zielgruppe und erfaßter Probandengruppe	42
3.2	Nähere Beschreibung der erfaßten Probandengruppe	45
3.3	Studienergebnisse bezüglich der Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae	46
3.3.1	Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae in der erfaßten Probandengruppe	46

		Seite
3.3.2	Altersverteilung	47
3.3.3	Verteilung nach Geschlecht	48
3.3.4	Verteilung nach Arbeitsort und Geschlecht	49
3.3.5	Verteilung in Abhängigkeit von der Haushaltsgröße	49
3.3.6	Korrelation zwischen positiven Titern und der Zahl der Kinder	51
3.3.7	Korrelation zwischen anamnestischen Angaben bezüglich Lungenentzündungen und positiven Titern	51
3.3.8	Korrelation zwischen Grippeanamnese und Mycoplasmentitern	51
3.3.9	Jahreszeitliche Schwankungen in Beteiligung und Seroprävalenz	52
3.3.10	Korrelation zwischen Titerhöhe und Probandenalter	54
4.	DISKUSSION	55
4.1	Bemerkungen zur Studienplanung und -durchführung	55
4.2	Die Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae im Vergleich	56
4.3	Diskussion der Altersverteilung	58
4.4	Diskussion der Geschlechtsverteilung	60
4.5	"Grippeerkrankungen"	60
4.6	"Lungenentzündungen"	60
4.7	Immunitätslage der Bevölkerung	61
4.8	Jahreszeitliche Schwankungen	61
4.8.1	bezüglich des Anteils positiver Titer	61
4.8.2	bezüglich der Studienbeteiligung	62
5.	ZUSAMMENFASSUNG	63
6.	LITERATURVERZEICHNIS	65

1. EINLEITUNG

1.1 Vom Mycoplasma mycoides über das Eaton agent zum Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasmen (M. mycoides) wurden 1898 erstmals von NOCARD und ROUX als Erreger einer Rinderseuche entdeckt und in zellfreiem Medium gezüchtet (86). Erst 1937 erkannte man die Pathogenität einiger Mycoplasmenarten für den Menschen, und 1944 konnten EATON et al. die Erreger primär atypischer Pneumonien, das sogenannte "Eaton agent", isolieren (37). Die Infektion breitet sich zwar wie respiratorische Viruserkrankungen aus, doch nahm man aufgrund der Sensibilität der Erreger gegenüber einigen Antibiotika und Goldsalzen an, daß es sich um Bakterien handeln müsse (74). Ihre Morphologie ähnelte der der "pleuro-pneumonia-like organisms" (PPLO) (24, 74), den kleinsten freilebenden Organismen. CHANOCK et al. gelang es 1962, das Eaton agent auf zellfreiem Medium zu züchten und als PPLO oder Mycoplasma zu identifizieren (21). Außerdem konnte gezeigt werden, daß mit diesen Organismen infizierte Freiwillige Pneumonien entwickelten. Damit war die Pathogenität für den Menschen endgültig bewiesen (23). Aus ersichtlichen Gründen wurde das Eaton agent künftig als Mycoplasma pneumoniae bezeichnet (19).

1.2 Klinische Manifestation der Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae

Sowohl ASSAAD et al. (2) als auch NOAH (84) sammelten eine beträchtliche Anzahl von Berichten über Mycoplasma pneumoniae Infektionen und werteten diese aus. Dabei konnten sie eindeutig feststellen, daß sich klinische Erscheinungen am häufigsten im Respirationstrakt manifestieren.

Tabelle 1: Studienvergleich

	Studie von ASSAAD et al. (2)	Studie von NOAH (84)
Anzahl der Berichte	7116	700
Einzugsgebiet	29 Staaten in fünf Kontinenten	England, Wales, Schottland
Hauptsymptom: klin. Manifestationen im Respirationstrakt	5937 = 83,4 %	549 = 79 %
Hauptsymptom: klin. Manifestationen im unteren Teil des Respirationstraktes[1)]	5110 = 71,8 %	427 = 61 %

1) Der untere Respirationstrakt wird vom Larynx abwärts definiert.

Diese Zahlen stimmen gut mit den Ergebnissen einer finnischen Studie überein, bei der 82,2 % von 387 Patienten Symptome des Respirationstraktes zeigten, 29,7 % wiesen extrapulmonale Manifestationen auf, 17,8 % davon ausschließlich (89).

1.2.1 Erkrankungen des Respirationstraktes

Ein Teil der Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae verläuft subklinisch oder wie ein leichter "grippaler Infekt" und wird in der Regel nicht bekannt. Hier muß eine hohe Dunkelziffer angenommen werden. Es wurde geschätzt, daß sich klinisch apparent verlaufende Pneumonien bei 3-10 % der mit Mycoplasma pneumoniae Infizierten entwickeln (49). Andere Autoren stuften die Pneumonierate bei infizierten Soldaten zwischen 1:20 und 1:30 ein (20), während bei Kindern Häufigkeiten von 13 % bis 18 % festgestellt wurden (36, 54, 91). FOY et al., die in ihrer Studie (54) auf die 13 %-Rate kamen, machten bereits darauf aufmerksam, daß diese Prozentzahl zu niedrig sein könnte, da sie nur aufgrund von Anamnesen und serologischen Untersuchungen zustande kam. Schon früher waren

jedoch auch bei Personen mit relativ milden Symptomen radiologisch oft Lungeninfiltrate nachgewiesen worden. Diese Gruppe blieb bei der Feststellung der Pneumonierate unberücksichtigt.

Untersuchungen in Familien, in denen ein Fall einer Mycoplasma pneumoniae Infektion auftrat, wiesen darauf hin, daß ein Drittel der infizierten Personen Pneumonien und 70-80 % Erkrankungen des unteren Respirationstraktes entwickeln können (3, 51).

Bei stationären Patienten war der Anteil an Mycoplasma pneumoniae Infektionen bei den Pneumonien sehr viel größer als bei den anderen Atemwegserkrankungen. So stellten EVANS et al. bei hospitalisierten Studenten fest, daß bei 41,2 % der Pneumoniepatienten, 7,5 % der Patienten mit Bronchitiden, 0,8 % der Patienten mit akuten Infektionen des oberen Respirationstraktes und 4,3 % der Patienten mit Pharyngitis-Tonsillitis Mycoplasma pneumoniae Infektionen nachgewiesen werden konnten (40).

Mycoplasma pneumoniae Pneumonien:

Tabelle 2: Bei Pneumoniepatienten mit positivem Nachweis von Mycoplasma penumoniae wurden folgende Befunde erhoben:

Erhobene Befunde	Pneumoniepatienten[1] (in %)	Pneumoniepatienten[2] (in %)	
		<15 Jahren	≥15 Jahren
Fallzahlen	298-385	429	173
Husten	99	k.A.[3]	k.A.
Fieber >37,8°C	94	98	98
Fieber >38,9°C	77	83	85
Familie ≥4 Personen	91	k.A.	k.A.
Abgeschlagenheit	89	k.A.	k.A.
Kopfschmerzen	66	66	64
Schüttelfrost	58	55	83
Halsschmerzen	54	k.A.	k.A.
Auswurf	45	42	74
Heiserkeit	37	54	60
Ohrenschmerzen	31	k.A.	k.A.
Schnupfen	29	33	31
Übelkeit/Erbrechen	29	35	28
Raucher	29	k.A.	k.A.
Leukozytose ≥10000/mm³	27	30	32
Leukozytose ≥15000/mm³	5	6	5
Rezidivierende Pneumonien	22	20	32
Ohreninfektion	21	k.A.	k.A.
Hautausschlag	17	k.A.	k.A.
Diarrhoe	15	k.A.	k.A.
Präexist. Erkrankung	14	12	19
Pleuritis	2	3	2
Hospitalisation	2	2	k.A.
Röntgenbefund:			
Pneumonitis	k.A.	78	78
Lobär	k.A.	22	22
Bilateral	k.A.	16	11

1) modifiziert nach FOY et al. (53)
2) modifiziert nach FOY et al. (50)
3) k.A. = keine Angabe

Mycoplasma pneumoniae Pneumonien rufen im allgemeinen das Bild der primär atypischen Pneumonie hervor, das durch Fieber, trockenen Reizhusten, geringen physikalischen Befund, fehlende oder geringe Leukozytose, Lymphozytose, mäßig beschleunigte BSG, Kälteagglutinine und positive KBR gekennzeichnet ist (56). Allerdings konnte die Diskrepanz zwischen geringem physikalischen und ausgeprägtem Röntgenbefund von einigen Autoren nicht bestätigt werden (57, 63, 97). Sie stellten bei den Patienten einen ausgeprägten Auskultationsbefund fest.

In einem Fall rief Mycoplasma pneumoniae das Bild einer nekrotisierenden bakteriellen Penumonie hervor (80). Pleuraergüsse wurden in einer prospektiven Studie bei sechs von 28 Fällen gefunden (47).

Trommelfellentzündungen treten bei ca. 15 % der Pneumoniefälle auf (30), eine Otitis media eher bei jüngeren Patienten.

1.2.2 Extrapulmonale Manifestationen

Die extrapulmonalen Manifestationen sollen hier der Vollständigkeit halber kurz aufgezählt werden (103):

1. Hämatologisch:
   - Hämolytische Anämien
   - Raynaud-Syndrom, Akrocyanose
   - Periphere Gangrän
   - Paroxysmale Kältehämoglobinurie
   - Chronische Kälteagglutininkrankheit
   - Thrombozytopenie
   - Thromboseneigung
   - Disseminierte intravasale Gerinnung
2. Neurologisch:
   - Aseptische Meningitis
   - Meningoenzephalitis

Querschnittsmyelitis
Landry-Paralyse
Periphere Polyneuropathie
Zerebellare Ataxie
Inadäquate ADH-Sekretion

3. Kardiovaskulär:
   Rhythmusstörungen
   Myokarditis
   Perikarditis, Perikarderguß
   Endokarditis

4. Dermatologisch:
   Flüchtige variable Exantheme
   Erythema multiforme minor
   Stevens-Johnson-Syndrom
   Erythema nodosum
   Urticaria

5. Gastrointestinal:
   Passagere Diarrhoe
   Reaktive Hepatitis; abnorme Leberwerte
   Akute Pankreatitis

6. Muskulatur, Skelettsystem:
   Arthralgien
   Myalgien
   Mono-, Polyarthritis
   Myositis

7. Andere:
   Akute Glomerulonephritis
   Interstitielle Pyelonephritis
   Splenomegalie
   Generalisierte Lymphadenopathie

Im allgemeinen haben Mycoplasma pneumoniae Infektionen eine sehr gute Prognose. In seltenen Fällen können sie auch bei vorher gesunden Personen zu so schweren Komplikationen führen, daß bereits nach 10 Tagen der Tod eintritt (64, 68).

1.3 Bedeutung von Mycoplasma pneumoniae im Vergleich zu anderen Erregern

1.3.1 Vorkommen von Mycoplasma pneumoniae und anderen Erregern bei Pneumonien

FOY et al. stellten in einer ausgedehnten Studie (50) fest, daß 50 % aller Pneumonien bei Kindern und 35 % der Pneumonien bei Erwachsenen mit viralen oder Mycoplasmeninfektionen verbunden sind.

Um die Bedeutung von Mycoplasma pneumoniae im Verhältnis zu einigen viralen Erregern darzustellen, sollen im folgenden drei Studien von FOY et al. (50), MUFSON et al. (79) und ASSAAD et al. (2) verglichen werden, die den Vorzug haben, daß sie sehr breit angelegt wurden.

Tabelle 3: Studienvergleich

	Studie von FOY et al. (50)	Studie von MUFSON et al. (79)	Studie von ASSAAD et al. (2)
Eigenschaften des Kollektivs	Erfaßt wurden Pneumoniepatienten jeden Alters einer "prepaid medical care group" in Seattle mit über 100 000 Mitgliedern	Pneumoniepatienten, wobei Patienten unter 20 Jahren kaum erfaßt wurden.	Zusammengestellt wurden von der WHO Berichte bezüglich des Nachweises von Viren bei Patienten mit Erkrankungen des unteren Respirationstraktes, die von Laboratorien aus 29 Ländern und 5 Kontinenten gemeldet wurden.
	15 % der Patienten wurden hospitalisiert	alle Patienten waren hospitalisiert	keine Angaben
Zeitraum, in dem die Studie durchgeführt wurde	1963-1971	1961-1964	1967-1973
Labormethoden	KBR, Kulturen	KBR, Kulturen	keine Angaben
Zahl der Probanden bzw. Berichte	5982	427	33 961

In allen drei Studien wurden übereinstimmend Untersuchungen zum Nachweis von Influenza A-, Influenza B-, Parainfluenza-, RS-, Adenoviren und Mycoplasma pneumoniae Infektionen durchgeführt. Da ASSAAD et al. als einzige auch Aussagen über das Vorkommen von Influenza C- und Rhinoviren machten, sollen diese hier außer Betracht bleiben. Dadurch reduziert sich die Zahl der im folgenden ausgewerteten Berichte um 900 von 33 961 auf 33 061.

An dieser Stelle muß auf einen weiteren wichtigen Unterschied im Vorgehen innerhalb der drei Studien hingewiesen werden: FOY et al. und MUFSON et al. nahmen Pneumoniepatienten in ihr Kollektiv auf, unabhängig davon, ob überhaupt ein Erreger und gegebenenfalls welcher später nachgewiesen werden konnte, d.h., es wurden auch Proben mit durchweg negativen Befunden untersucht und gingen in die Zahl n_1 bzw. n_2 der in Tabelle 4 aufgeführten Gesamtzahl der untersuchten Proben mit ein. ASSAAD et al. hingegen sammelten retrospektiv nur die positiven Befunde und gliederten sie entsprechend dem nachgewiesenen Erregertyp. Die Zahl von 33 061 Berichten ergibt sich als Summe von x_3, d.h. als Addition der auf je einen der aufgeführten Erreger positiven Befunde. Um die Häufigkeit der verschiedenen Infektionsarten vergleichen zu dürfen, muß hier unterstellt werden, daß ursprünglich jeweils eine wenigstens annähernd gleiche Anzahl von Proben je Erregertyp untersucht wurde. Bei FOY et al. und MUFSON et al. variiert die Zahl der auf einen bestimmten Erreger Untersuchten n_1 bzw. n_2 zwischen 1346 und 5982 bzw. zwischen 346 und 412, so daß die unter x_1 bzw. x_2 aufgeführte Anzahl positiver Befunde zunächst auf 1000 Probanden bezogen umgerechnet werden soll. Das auf diese Weise erhaltene Ergebnis wird als $\bar{x}_1$ bzw. $\bar{x}_2$ in der zweiten bzw. fünften Spalte aufgeführt.

Beispiel: 97 positive Influenza A Nachweise bei 1408 untersuchten Proben entsprechen 69 positiven Befunden bei 1000 Proben.

Tabelle 4: Häufigkeit von Mycoplasma pneumoniae im Vergleich zu einigen Viren

Erreger	Studie von FOY et al. (50)			Studie von MUFSON et al. (79)			Studie von ASSAAD et al. (2)	
	x_1/n_1	$\bar{x}_1/\bar{n}_{1,2}$	%	x_2/n_2	$\bar{x}_2/\bar{n}_{1,2}$	%	$x_3=\bar{x}_3/n_3$	%
Influenza A	97/1408	69/1000	17	21/412	51/1000	26	10741/33061	32
Influenza B	35/1437	24/1000	6	10/412	24/1000	12	905/33061	3
Parainfluenza	114/1598	71/1000	17	23/412	56/1000	28	4651/33061	14
RS-Viren	99/1437	69/1000	17	3/412	7/1000	4	7498/33061	23
Adenoviren	39/1346	29/1000	7	7/412	17/1000	9	4156/33061	13
Mycoplasma pneumoniae	897/5982	150/1000	36	14/346	41/1000	21	5110/33061	16
Summe		412 ≙	100		196 ≙	100	33061 ≙	100

Um die oben aufgeführten Unterschiede zwischen den Studien vollends auszugleichen, wird nun, nachdem die Anzahl der Erregerpositiven im richtigen Verhältnis zueinander dargestellt ist, die Summe aus $\bar{x}_1$ bzw. $\bar{x}_2$ gebildet und gleich 100 % gesetzt. Dadurch wird erreicht, daß auch hier nur noch die Patienten, die durch einen der sechs aufgeführten Erreger erkrankten, betrachtet werden. Dies ist dieselbe Vorgehensweise, wie sie in der Studie von ASSAAD et al. von vornherein angewandt wurde. Anschließend wird der Anteil der für einen bestimmten Erreger positiven Proben in Prozent errechnet. So kann z.B. folgende Aussage gemacht werden: Bei den sechs untersuchten Erregern gelang FOY et al. der Nachweis von Mycoplasma pneumoniae in 36 %, d.h. mehr als doppelt so häufig wie jener von Influenza A, Parainfluenza oder RS-Viren. In den Studien von MUFSON et al. und ASSAAD et al. steht Mycoplasma pneumoniae der Häufigkeit nach an dritter Stelle.

Die Unterschiede in den oben aufgeführten Studien können durch folgende Faktoren entstanden sein:

1. In der Studie von FOY et al. wurden im Gegensatz zur Studie von MUFSON et al. 85 % nicht hospitalisierte Patienten erfaßt. In einer anderen Untersuchung stellten FOY et al. fest, daß 16 % aller Pneumoniepatienten, aber nur 2 % der Patienten mit Mycoplasma pneumoniae Pneumonien hospitalisiert wurden (52). In der Studie von ASSAAD et al. wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht.
2. Mehrere, vor allem durch Influenza A Viren verursachte Epidemien beeinflußten die Zahlen von ASSAAD et al.
3. In den Studien von FOY et al. und ASSAAD et al. wurden auch Kinder und Jugendliche erfaßt. Mycoplasma pneumoniae Infektionen treten bevorzugt bei Personen im Alter von 5-20 Jahren auf.

Trotz dieser Vorbehalte kann festgestellt werden, daß Mycoplasma penumoniae zu den häufigsten Erregern der Virus- bzw. Mycoplasmenpneumonien zählt bzw. außerhalb der Epidemiezeiten von Influenza A sogar der häufigste Erreger ist. Dieses Ergebnis stimmt auch mit anderen Studien überein, die aufgrund ihrer relativ kleinen Probandenzahlen hier unberücksichtigt bleiben sollen (6, 43, 65).

In Kollektiven wie Rekruten der Keesler Air Force Base, Mississippi, oder Studenten verschiedener Universitäten wurden Mycoplasma pneumoniae Infektionen sogar bei 41,2 % bis 54,5 % der an Pneumonie erkrankten Personen nachgewiesen. Allerdings dürfte es sich dabei fast ausschließlich um junge Erwachsene gehandelt haben, die schon aufgrund ihres Alters ein erhöhtes Ansteckungsrisiko hatten (40, 77). Außerdem lebten sie auf relativ engem Raum zusammen.

1.3.2 Bedeutung von Mycoplasma pneumoniae Infektionen im Vergleich zu anderen Erregern in Abhängigkeit von der Altersgruppe

Tabelle 5: Vergleich der Häufigkeit von Infektionen mit Influenza A-, Influenza B-, Parainfluenza-, RS-, Adenoviren und Mycoplasma pneumoniae in Abhängigkeit von der Altersgruppe

	Altersgruppe [Jahre]					
	0-4	5-14	15-24	25-59	über 60	Summe
Influenza A						
n	4842	3491	5494	10717	7436	31980
%	15,1	11,0	17,2	33,6	23,4	100
% pro 5-Jahresgruppe	15,1	5,5	8,6	4,8	3,9	
Influenza B						
n	648	1395	587	885	380	3900
%	16,6	35,8	15,0	22,4	9,6	100
% pro 5-Jahresgruppe	16,6	17,9	7,5	3,2	1,6	
Parainfluenza						
n	6618	1213	310	556	193	8890
%	74,4	13,6	3,4	6,3	2,4	100
% pro 5-Jahresgruppe	74,4	6,8	1,7	0,9	0,4	
RS-Viren						
n	8373	700	162	347	343	9928
%	84,3	7,0	1,6	3,5	3,6	100
% pro 5-Jahresgruppe	84,3	3,5	0,8	0,5	0,6	
Adenoviren						
n	10116	3803	1759	1579	283	17540
%	57,7	21,6	10,0	9,1	1,8	100
% pro 5-Jahresgruppe	57,7	10,8	5,0	1,3	0,3	
Mycoplasma pneumoniae						
n	789	2059	1182	2316	504	6851
%	11,5	30,0	17,2	33,6	7,2	100
% pro 5-Jahresgruppe	11,5	15,0	8,6	4,8	1,2	

Die unter n aufgeführten Zahlen entstammen der bereits im vorigen Abschnitt näher beschriebenen Studie von ASSAAD et al. (2). Er faßte hier die Anzahl der Berichte über den positiven Nachweis eines Erregers in Abhängigkeit vom Alter der Probanden zusammen. Dabei blieb unberücksichtigt, welche Symptome die Infektionen hervorriefen.

Da an dieser Stelle nur die unterschiedlichen Altersverteilungen, nicht aber die absolute Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Erreger verglichen werden sollen, wurde die Summe von n, d.h. die Summe der Fallzahlen in den Altersgruppen bezüglich eines Erregers gleich 100 % gesetzt und die jeweils in der 2. Zeile angegebene prozentuale Verteilung innerhalb dieser Klassen errechnet. Da letztere von ASSAAD et al. sehr unterschiedlich groß gewählt wurden (z.B. 0-4jährige im Verhältnis zu 25-59jährigen), wurden Untergruppen gebildet, die eine Altersdifferenz von fünf Jahren umfassen. So enthält die Klasse der 25-59jährigen sieben Untergruppen: die 25-29jährigen, die 30-34jährigen, die 35-39jährigen usw.).

Bei der Berechnung der prozentualen Anzahl der Berichte pro 5-Jahresgruppe wurde in Ermangelung genauer aufgeschlüsselter Daten davon ausgegangen, daß jede Altersgruppe in sich homogen ist, d.h. bezüglich jeder 5-Jahres-Untergruppe die gleiche Zahl an Berichten geliefert wurde. Bei den über 60jährigen wurden sechs Untergruppen angenommen. Um die Werte vergleichen zu können, wurde außerdem unterstellt, daß in jeder 5-Jahresgruppe wenigstens annähernd die gleiche Anzahl von Personen Infektionen ausgesetzt war. Dies muß allerdings vor allem bei den über 60jährigen in Frage gestellt werden. Die sich aus dieser Vorgehensweise ergebenden Ungenauigkeiten müssen hingenommen werden.

Von Infektionen mit Adeno-, Parainfluenza- oder RS-Viren waren in 57-84 % der Berichte 0-4jährige betroffen. Daß wegen dieser Viren meist Kleinkinder erkranken, bestätigen auch andere Studien (28, 50). Mycoplasma pneumoniae und Influenza B waren am häufigsten bei den 5-14jährigen vertre-

ten, jedoch lagen auch im Vergleich zu Adeno-, Parainfluenza- und RS-Viren auffallend viele Berichte von Infektionen bei Erwachsenen vor.

FOY et al. fanden folgende Zusammenhänge (50):

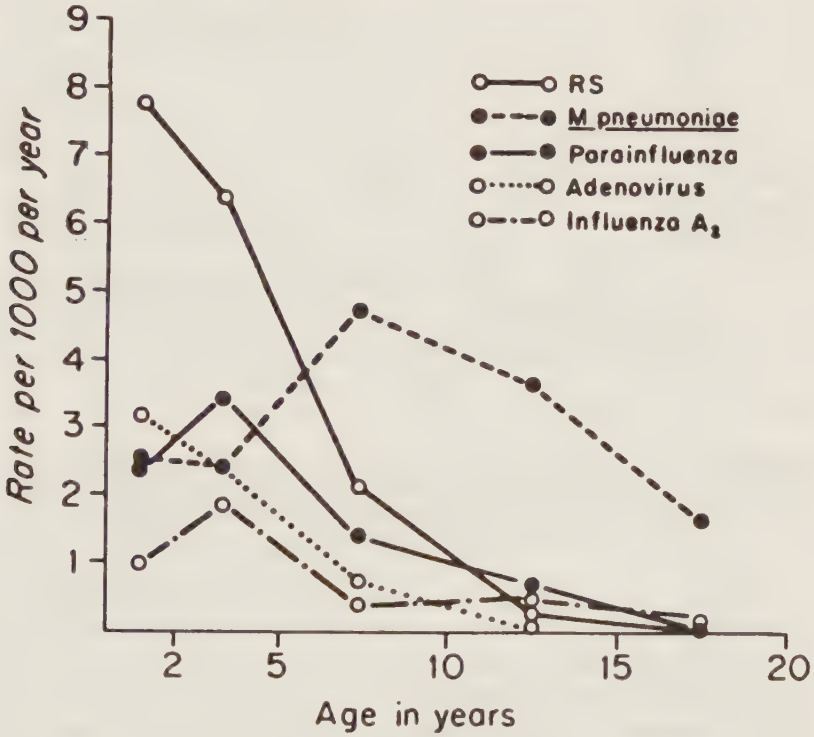


Abbildung 1: Auftreten von Pneumonien in Verbindung mit Mycoplasma pneumoniae oder viralen Infektionen bei Kindern in Abhängigkeit vom Alter. Die jährliche Durchschnittsrate wurde für den Zeitraum vom 1.12.1963-30.11.1971 errechnet.

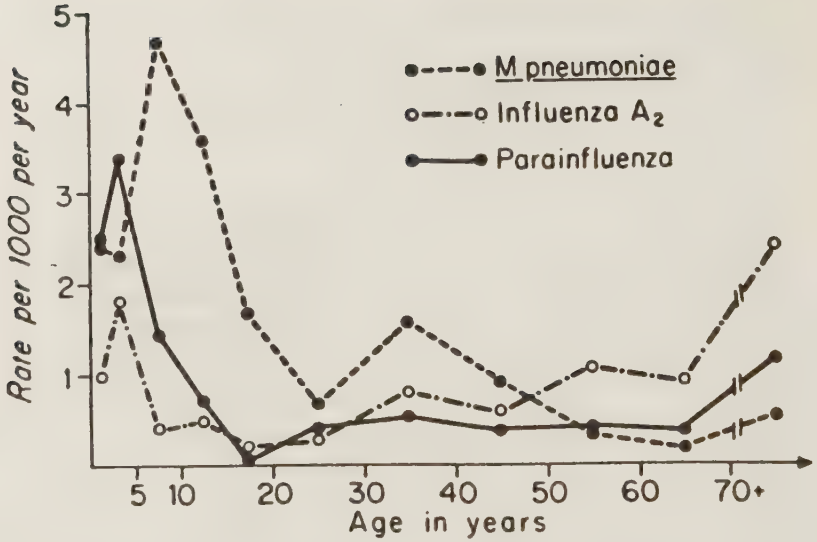


Abbildung 2: Auftreten von Pneumonien im Zusammenhang mit Mycoplasma pneumoniae, Parainfluenza und Influenza in Abhängigkeit vom Alter. Die jährliche Durchschnittsrate wurde für den Zeitraum vom 1.12.1963-30.11.1971 errechnet.

Bei den unter Fünfjährigen herrschten die RS-Virusinfektionen mit Abstand vor, es folgten Adeno- und Parainfluenzaviren vor Mycoplasma pneumoniae, letzteres wurde bei den 5-45jährigen am häufigsten nachgewiesen. Bei den über 45-jährigen übertrafen Influenza A_2 und Parainfluenza- die Mycoplasmainfektionen.

1.4 Epidemiologie

1.4.1 Altersverteilung der Personen mit Mycoplasma pneumoniae Infektionen

Beim Vergleich der Altersverteilungen in früher durchgeführten Studien müssen zunächst einmal die unterschiedlichen Vorgehensweisen in Betracht gezogen werden:

a) Man untersuchte Patienten, die an einer Erkrankung der Atmungsorgane litten und deshalb medizinische Hilfe in Anspruch nahmen, bestimmte den Anteil der durch Mycoplasma pneumoniae verursachten Infektionen und betrachtete dann jede Altersklasse getrennt.
   Beispiele:
   - In Schweden untersuchte man 239 Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktes, die stationär behandelt werden mußten (6).
   - 1641 Patienten mit Pneumonien wurden in Seattle erfaßt (59).
   - Ebenfalls in Seattle nahmen 215 Personen mit Pneumonien und 248 Personen, die wegen anderer fieberhafter Erkältungskrankheiten um Hilfe ersuchten, an einer Studie teil (60) (vgl. Abb. 3).

b) Untersucht wurden Familien, in denen je ein Mitglied an einer Mycoplasma pneumoniae Infektion erkrankt war und erfaßte die restlichen Familienmitglieder in Abhängigkeit von der Inzidenzrate weiterer Infektionen und vom Alter der Probanden.
   Beispiele:
   - In Seattle wurden 36 Familien mit 151 Mitgliedern erfaßt (51).
   - In Stockholm beobachtete man 25 Familien mit insgesamt 107 Mitgliedern (7) (vgl. Abb. 4).

c) Man sammelte die Seren einer in bezug auf Atemwegserkrankungen nicht selektierten Gruppe, wie auch jene von Personen ohne derartige Erkrankungen und bestimmte den An-

teil der Seren pro Altersgruppe, bei denen ein positiver Antikörpertiter bzw. Titeranstieg gegen Mycoplasma pneumoniae nachgewiesen werden konnte.

Beispiele:

- In Bukarest untersuchte man 3350 Seren von Patienten, die nicht an einer Erkrankung des Respirationstraktes litten und von gesunden Personen (31).
- In Helsinki testete man die Seren von 118 Kindern im Alter von 0-15 Jahren, die in einer chirurgischen Abteilung behandelt wurden, und von 484 Blutspendern (65).
- In London bildeten 527 Seren von hospitalisierten Patienten, bei denen eine Blutgruppenbestimmung durchgeführt werden mußte, und 623 Seren von Antragstellern für ein Visum, die zwecks Routineuntersuchung eingesandt wurden, das Untersuchungsmaterial (0-19jährige waren dabei nur schwach vertreten) (70).
- In Tecumseh beobachtete man Familien mindestens ein Jahr lang und untersuchte 3243 Serenpaare auf Titeranstiege (78) (vgl. Abb. 5).

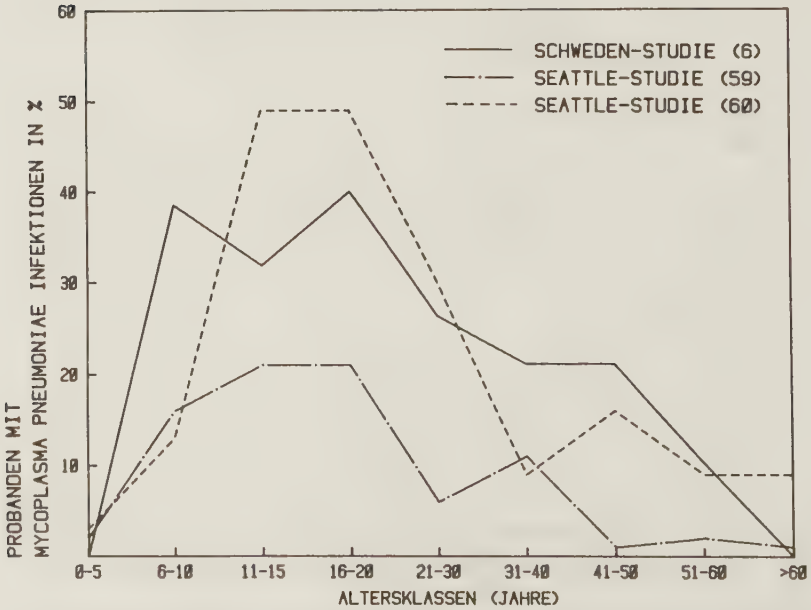


Abbildung 3: Patienten mit Mycoplasma pneumoniae Infektionen in Prozent in Abhängigkeit vom Alter

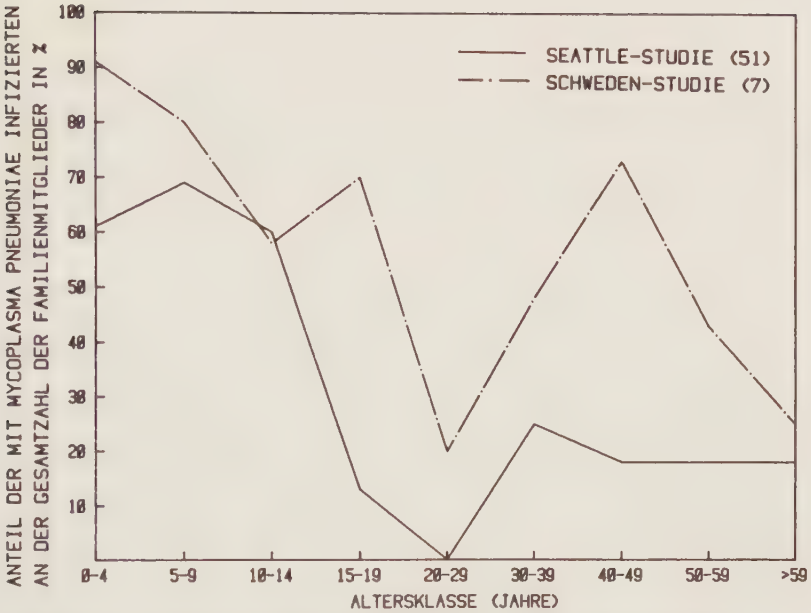


Abbildung 4: Relative Infektionshäufigkeit bei Familienmitgliedern in Abhängigkeit von deren Alter

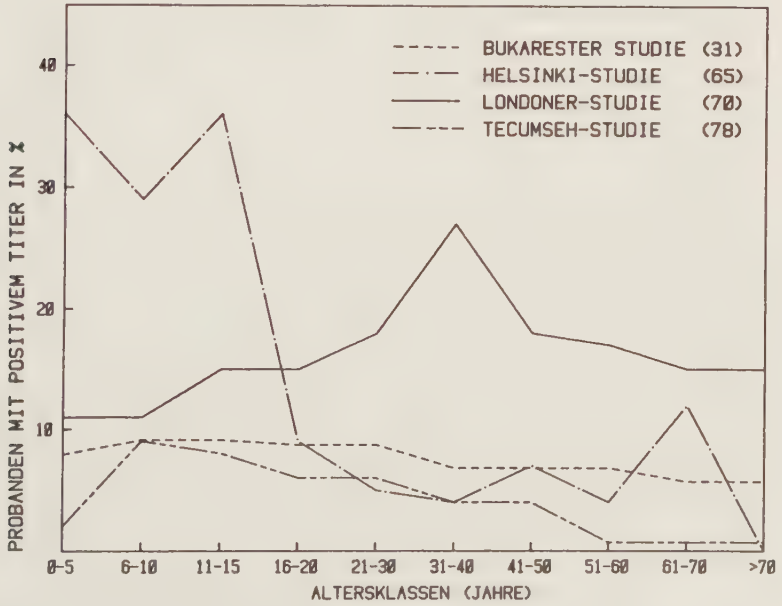


Abbildung 5: Anteil der positiven Titer in Abhängigkeit vom Alter der Probanden

Unberücksichtigt müssen bei diesem Vergleich die Unterschiede bleiben, die sich aus den verschiedenen Nachweisverfahren für die Anwesenheit von Mycoplasma pneumoniae ergaben. Außerdem wurden die Studien über unterschiedlich lange Zeiträume durchgeführt, teils während Epidemien, teils während endemischer Phasen.

Trotzdem kann eindeutig festgestellt werden, daß von Mycoplasma pneumoniae Infektionen am häufigsten die 6-20jährigen betroffen sind, und zwar unabhängig davon, nach welchen der oben aufgeführten Kriterien das Kollektiv ausgewählt wurde. Bemerkenswert ist auch, daß die meisten Kurven einen zweiten, wenn auch niedrigeren Höhepunkt bei den 30-50jährigen erreichen. Dies ist bisherigen Beobachtungen zufolge nicht auf Epidemien zurückzuführen, da diese oft in Abständen von vier Jahren auftreten (40, 72, 83). Da Reinfektionen nach vier Jahren durchaus möglich sind (vgl. 1.5.6), müßten die einzelnen Häufigkeitsgipfel sehr viel rascher aufeinanderfolgen.

Eine andere Hypothese begründet das vermehrte Auftreten von Infektionen bei 30-50jährigen damit, daß diese Personen meist Kinder im Vorschul- oder Schulalter haben. In Familienstudien stellte man fest, daß meistens Kinder Infektionen in die Familie bringen (51).

Von Epidemien sind ebenfalls in erster Linie Kinder und junge Erwachsene betroffen. FOY et al. (53) verglichen epidemische mit endemischen Phasen und beobachteten bei dem gerade angesprochenen Personenkreis bis zu viermal mehr Mycoplasma pneumoniae Pneumonien während einer Epidemie. Bei Erwachsenen höheren Alters verdoppelte sich diese Rate nur. Das gleiche Verteilungsmuster, jedoch mit anderen Faktoren, konnte von NOAH (85) für Mycoplasma pneumoniae Infektionen, unabhängig von ihren klinischen Manifestationsformen, festgestellt werden.

1.4.2 Infektionsausbreitung in Familien

In Familien, in denen ein primärer Fall von Mycoplasma pneumoniae Infektion bzw. -Pneumonie zu beobachten war, wurden die Erreger auf 71 % bzw. 84 % der Kinder und 53 % bzw. 41 % der Erwachsenen übertragen (3, 51).

1.4.3 Geschlechtsverteilung

An dieser Stelle könnten zahlreiche Studien aufgeführt werden, in denen entweder mehr Männer oder mehr Frauen von Mycoplasma pneumoniae Infektionen betroffen waren (51, 53, 60, 85, 90, 94). Da die Differenz jedoch jeweils nur gering war, und es außerdem genügend Untersuchungen gibt, in denen beide Geschlechter gleich häufig und von der Schwere der Erkrankung her gleich stark betroffen waren, darf wohl angenommen werden, daß es in dieser Hinsicht keinen geschlechtsspezifischen Unterschied gibt.

1.4.4 Jahreszeitliche Häufungen

Mehrere Autoren stellten Häufungen in den verschiedensten Jahreszeiten bzw. Monaten fest. Dabei fiel auf, daß hier Schlüsse gezogen wurden aus Untersuchungen, die nur über einen Zeitraum von wenigen Monaten bis zu zwei Jahren durchgeführt wurden. Bei so kurzen Laufzeiten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß kleinere Epidemien den Effekt einer jahreszeitlichen Häufung hervorgerufen haben. Darum seien an dieser Stelle nur vier Langzeitstudien mit Laufzeiten von 5-11 Jahren zitiert:

a) ASSAAD et al., die die Berichte über Mycoplasma pneumoniae Infektionen aus Laboratorien der ganzen Welt sammelten, konnten keine eindeutige Häufung in bestimmten Jahreszeiten beobachten, meinten aber ein leichtes Überwiegen der Anzahl der Meldungen im Herbst wahrzunehmen (2).

b) EDWARDS et al. äußerten den Anstieg der Serokonversionen im Frühjahr und am Herbstanfang und sahen darin einen Hinweis darauf, daß äußere Faktoren wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Luftdruck einen Einfluß haben müßten (38).
c) FOY et al., deren Studie die längste Laufzeit hatte, beobachteten eine gleichmäßige Verteilung der Mycoplasma pneumoniae Pneumonien über das ganze Jahr (52).
d) Bei Soldaten und Studenten wurde eine Häufung von Mycoplasma pneumoniae Pneumonien im Spätsommer und Herbst festgestellt, während die Anzahl der Infektionen des oberen Respirationstraktes keine jahreszeitlichen Schwankungen aufwies (77).

Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse kann kein einheitliches Resultat formuliert werden. Sicher ist jedoch, daß die jahreszeitlichen Schwankungen der Häufigkeit von Mycoplasma pneumoniae Infektionen, falls sie überhaupt mit einiger Regelmäßigkeit vorhanden sein sollten, wesentlich schwächer ausgeprägt sind als bei respiratorischen Viruserkrankungen.

1.4.5 Ausscheidungsdauer

Bezüglich der Dauer der Ausscheidung von Mycoplasma pneumoniae stellten FOY et al. folgendes fest (54): Von den Kulturen, die von Rachenabstrichen angefertigt wurden, waren positiv:

bis 5 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome	60-80 %
bis 8 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome	fast 50 %
bis 10 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome	17 %

Bei manchen Patienten wurden noch nach vier und fünf Monaten positive Kulturen nachgewiesen (7, 54). Die Dauer der Erregerausscheidung bleibt im allgemeinen von eventuellen Therapien mit Antibiotika unbeeinflußt (59), was nicht mit Resistenzentwicklung erklärt werden kann (3). (Manche Anti-

biotika, wie Erythromycin und Tetracycline, verkürzen lediglich die Symptomatik und, bei hospitalisierten Patienten, den Krankenhausaufenthalt (9, 18, 32, 53, 67)).

1.4.6 Inkubationszeit

Man versuchte, aus Familienstudien die Inkubationszeit zu ermitteln, indem man die Zeitabstände zwischen dem Auftreten der ersten Symptome beim ersten Familienmitglied und dessen Angehörigen auflistete. Aufgrund der langen Ausscheidungsintervalle, die in manchen Fällen schon eine Woche vor Auftreten der Symptomatik begannen, konnte der Zeitpunkt der Übertragung nicht genau bestimmt werden. Trotzdem kam man in mehreren Studien zu dem Resultat, daß dieses Intervall mit überraschender Konstanz in der Mehrzahl der Fälle bei ungefähr drei Wochen lag, wobei, abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen, Streuungen von 11 bis 25 Tagen zu beobachten waren (7, 51, 54).

HENNEMANN schloß aus der Inkubationszeit, daß die Übertragung noch in der akuten Phase der Krankheit erfolgen müsse (63).

1.4.7 Übertragungsmodus

Unter natürlichen Bedingungen wurden Mycoplasma pneumoniae Organismen noch nicht in Tieren gefunden, so daß man annehmen kann, daß der Mensch einziges Reservoir ist und die Organismen nur von Mensch zu Mensch übertragen werden (11).

Oft konnte die Beobachtung gemacht werden, daß sich Mycoplasma pneumoniae besonders in Gruppen ausbreitet, deren Mitglieder engen Kontakt haben, z.B. in Kinderheimen (36, 91, 96), Kasernen (77) und Familien (3, 7, 51, 65). Fehlen diese engen Kontakte, wie z.B. bei Nachbarfamilien mit geringem sozialen Kontakt (3), breiten sich Mycoplasma pneumoniae Infek-

tionen, auch aufgrund der langen Inkubationszeiten, nur langsam aus. STEINBERG et al. stellten fest, daß das Infektionsrisiko von Soldaten abhängig war von der Lokalisation ihrer Schlafstelle innerhalb der Kasernengebäude, während andere Aufenthaltsbereiche geringeren Einfluß zu haben schienen. Da außerdem der Kasernenteil mit der höchsten Rate an Mycoplasma pneumoniae Infektionen der am dichtesten bewohnte war, schlossen sie daraus, daß die Tröpfcheninfektion mindestens ein, wenn nicht sogar der wichtigste Übertragungsmodus sein müsse (95). COUCH stimmte mit dieser Hypothese überein, soweit es sich um kleine Epidemien handelte, die von einer Quelle ausgingen, mit der kein sehr enger und längerwährender Kontakt bestanden hatte. (Als Beispiel für die seltenen Berichte dieser Art sei die Beschreibung von EVATT et al. (41) genannt.) Er fand sie jedoch unwahrscheinlich für die sonst übliche, sehr langsame Art und Weise, mit der sich Mycoplasma pneumoniae Infektionen ausbreiten (30).

1.5 Bedeutung der nachweisbaren Antikörper

1.5.1 Zeitraum der Antikörperentwicklung

LIU et al. beobachteten die Titerverläufe von Patienten mit primär atypischer Pneumonie. Dabei wiesen 17 % der in der ersten Woche nach Erkrankung gesammelten Seren einen positiven Titer auf. Diese Zahl erhöhte sich in der zweiten Woche auf 72 %, nach 20 Tagen auf 94 % und nach 30 Tagen auf 100 % (73). Andere Autoren stellten eine Serokonversion in 57 % nach 10 Tagen bzw. in 72 % nach zwölf Tagen fest (61). Diese Ergebnisse stimmen sehr gut überein, obwohl verschiedene Testverfahren verwandt wurden.

1.5.2 Bei Infektion bereits vorhandene Antikörper und Erkrankungsrisiko

Es wurde letztendlich noch kein Antikörpertiter festgelegt, bei dem mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit Immunität besteht bzw. bei Reinfektion keine Erkrankung auftritt. Dennoch steht fest, daß höhere Titer im Serum einen weitgehenden Schutz darstellen. Kleinere Antikörpermengen schützen mindestens vor schweren Manifestationsformen. Verschiedene Labormethoden wie Komplementbindungsreaktion, indirekter Hämagglutinations-, Immunfluoreszenz-, Radioimmunopräzipitationstest usw. wurden angewandt, um diese Zusammenhänge aufzuzeigen (14, 29, 95, 99). Genauer ausgeführt werden soll dies hier nur für den indirekten Hämagglutinationstest (IHA), da dieser Test auch in der später beschriebenen Studie zur Titerbestimmung verwandt wurde. Er beruht auf folgendem Prinzip: Hühner-Erythrozyten, die mit Zellmembrankomponenten von Mycoplasma pneumoniae sensibilisiert wurden, agglutinieren bei Anwesenheit von Antikörpern gegen Mycoplasma pneumoniae. Mit Hilfe von Verdünnungsreihen kann somit der Antikörpertiter in einem Serum bestimmt werden.

TAYLOR-ROBINSON et al. untersuchten den Antikörpertiter von Freiwilligen und infizierten sie anschließend mit Mycoplasma pneumoniae. Es ergab sich folgender Zusammenhang zwischen IHA-Antikörpern und Erkrankungen der Freiwilligen nach Infektion (99):

Tabelle 6: Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom IHA-Antikörpertiter

IHA-Antikörpertiter	Anzahl der Freiwilligen mit fieberhafter Erkrankung	Anzahl der Freiwilligen mit nicht fieberhafter Erkrankung	Anzahl der Freiwilligen, die nicht erkrankten
≧ 1:10	8	6	12
1:10 - 1:20	7	11	27
1:40 - 1:80	1	8	19
1:80 - 1:160	2	3	5

Die Korrelation zwischen Titerhöhe und Erkrankungsrisiko bzw. Schwere der Erkrankung stellte sich weniger eindeutig dar als im gleichen Versuch, der mit einem Wachstumshemmtest durchgeführt wurde. Eine Erklärung dafür könnte sein, daß der IHA hauptsächlich IgM Antikörper nachweist, während der Wachstumshemmtest Immunoglobuline der Gruppen IgG, IgM und IgA erfaßt (25).

Beim Wachstumshemmtest wird eine Suspension, die gezüchtete Mycoplasma pneumoniae Organismen enthält, dazu verwendet, spezifische Antikörper nachzuweisen. Diese haben die Eigenschaft, das Wachstum zu hemmen, indem sie die Reduktion von 2,3,5-Triphenyltetrazolin und somit auch eine Farbänderung verhindern (66).

BRUNNER et al. entwickelten eine Radioimmunopräzipitationsmethode, um auch kleine Mengen von IgA im Sputum entdecken zu können. Hierbei wird radioaktiv markiertes Antigen zusammen mit verschiedenen Konzentrationen des zu untersuchenden Serums inkubiert. Die Antigen-Antikörperkomplexe werden durch Antikörper gegen menschliches Gammaglobulin ausgefällt, die von keimfreien Meerschweinchen gewonnen wurden. Nach der Zentrifugation wird ein Teil des Oberstandes abpipettiert und dessen Radioaktivität bestimmt (12).

Mit Hilfe dieser Technik stellten BRUNNER et al. fest, daß Freiwillige, die vor der Infektion IgA-Titer im Sputum aufwiesen, einen guten Schutz hatten, während sich statistisch kein Zusammenhang zwischen Serumantikörpern und Infektionsschutz aufzeigen ließ (13). Einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung der sekretorischen Antikörper gaben die von FERNALD durchgeführten Tierversuche (44). Dabei entwickelten über den Respirationstrakt geimpfte Hamster einen guten Schutz gegenüber Infektionen mit virulenten Mycoplasma pneumoniae, während parenteral geimpfte Tiere zwar höhere Serumantikörpertiter entwickelten, aber trotzdem an Pneumonien erkrankten.

1.5.3 Schwerere Erkrankungen nach früheren Infektionen?

Es gibt Hinweise darauf, daß die klinische Ausprägung einer Infektion nicht nur von den Erregern abhängt, sondern auch vom Grad der bisherigen Sensibilisierung des Immunsystems des Infizierten durch vorangegangene Kontakte mit Mycoplasma pneunomiae beeinflußt wird (11, 16, 46):

1. Erstaunlich war, daß Pneumonien selten bei 0-5jährigen, dagegen am häufigsten bei 5-15jährigen auftraten. In einer Studie wurde bei über 1000 Kindern festgestellt, daß diejenigen, die an einer Atemwegserkrankung litten, ebenso häufig Mycoplasma pneumoniae ausschieden wie alle übrigen (16). Mit Hilfe sehr sensitiver Techniken (Mycoplasmacidal und Radioimmunopräzipitationstest) wurden auch bei Kindern unter fünf Jahren häufig Antikörper gefunden (14). Daraufhin konnte man annehmen, daß subklinische Mycoplasma pneumoniae Infektionen in dieser Altersgruppe sehr häufig vorkamen.
2. SMITH et al. beobachteten, daß Freiwillige, die nach einer Impfung mit abgetöteten Mycoplasma pneumoniae keine nachweisbaren Serumantikörper entwickelten, nach Infektionen mit dem Wildtyp vom Mycoplasma pneumoniae schwerer erkrankten als nicht geimpfte Personen (93).

3. Meerschweinchen entwickelten stärker ausgeprägte Lungeninfiltrate, nachdem sie mehrmals und in unterschiedlichen Intervallen infiziert worden waren (10).

1.5.4 Verhältnis von Antikörper-Titeranstieg und Schwere der Erkrankung

In zwei Studien, in denen Soldaten die Probanden stellten, kam man zu gegensätzlichen Ergebnissen:

1. CORMICK et al. stellten fest, daß die Serumproben hospitalisierter Pneumoniepatienten sowohl höhere Titer aufwiesen als auch insgesamt ein höherer Titeranstieg zu verzeichnen war als bei Seren ambulanter Patienten (29).
2. TAYLOR-ROBINSON et al. beobachteten keinen Unterschied im Titeranstieg beim Vergleich von Pneumoniepatienten und infizierten, aber nicht erkrankten Soldaten (100).

1.5.5 Titerpersistenz

Die Entwicklung der Antikörpertiter von sechs Patienten mit primär atypischer Pneumonie wurde ein bis eineinhalb Jahre lang verfolgt. Dabei begannen die Titer bei zwei Patienten innerhalb von vier bis sechs Monaten nach Erkrankung abzunehmen. Nach 12-18 Monaten waren sie in allen Seren auf maximal ein Viertel der Ausgangskonzentration abgesunken, aber mit der Fluoreszenz-Färbemethode immer noch nachweisbar (73). ALEXANDER et al. beobachteten bei gesunden Studenten, wie KBR-Titer von 1:20 und kleiner innerhalb von 6-9 Wochen verschwanden (1).

1.5.6 Reinfektionen

Man nimmt an, daß Infektionen sich in Intervallen von 2-4 Jahren wiederholen (46). In einer Studie hatte man bei 24 %

der Probanden, bei denen eine Titererhöhung festzustellen war, bereits früher einmal Antikörper gegen Mycoplasma pneumoniae nachgewiesen. Dabei wurden diese Personen größtenteils nur ein Jahr lang überwacht, so daß man annehmen mußte, daß der Anteil der Reinfektionen in Wirklichkeit sehr viel höher lag (78). COONEY et al. kamen unter ähnlichen Voraussetzungen zu der Aussage, daß 21 % der Infektionen Reinfektionen seien, was sehr gut mit obigem Untersuchungsergebnis übereinstimmt (28).

In einem Fall erkrankte eine 35jährige Patientin innerhalb von viereinhalb Jahren das zweite Mal an einer Mycoplasma pneumoniae Pneumonie (55).

Diese Beobachtungen legen nahe, daß auf natürliche Infektion hin gebildete Antikörper nicht lange vor Wiedererkrankung schützen.

1.5.7 Autoimmunreaktionen bei Mycoplasma pneumoniae Infektionen

1.5.7.1 Kälteagglutinine und -antikörper

Seit 1943 zum ersten Mal über das Auftreten von Kälteagglutininen bei primär atypischen Pneumonien berichtet wurde (88), stellte deren Nachweis oft ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar. Sie sind zwar kein spezifisches Zeichen, doch kann an der Signifikanz der Assoziation von erhöhten Kälteagglutinintitern mit Mycoplasmainfektionen kein Zweifel bestehen (63). So wurde in mindestens 13 verschiedenen Studien in 33-78 % der Mycoplasma pneumoniae Infektionen ein entsprechender Befund erhoben (6, 7, 22, 26, 27, 40, 57, 60, 65, 67, 69, 72, 102). Der Prozentsatz schwankt mit der Schwere der Erkrankungen (82). Diese Zahlen lagen jeweils um das 2-5fache höher als bei Atemwegserkrankungen, die durch andere Erreger verursacht wurden (6, 57, 65). Umgekehrt wurden bei Patienten mit erhöhtem Kälteagglutinintiter

in 72-92 % Mycoplasma pneumoniae Infektionen festgestellt (7, 22, 26, 27, 60, 73).

Abgesehen davon, daß subklinische bzw. in seltenen Fällen auch schwere hämolytische Anämien beobachtet wurden (4, 42, 81), konnte kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der Bildung bzw. dem Vorhandensein von Kälteagglutininen festgestellt werden (60). Noch ist unklar, ob das Auftreten der Kälteagglutinine bzw. -antikörper, die dieselbe Spezifität haben wie die Agglutinine, auf eine Kreuzreaktion zwischen dem I-Antigen der Erythrozyten (und anderer Blutzellen) und einem Antigen der Mycoplasma pneumoniae Organismen zurückzuführen ist, oder ob es das Ergebnis einer Interaktion der Mycoplasmen mit der Oberflächenmembran von Erythrozyten und/oder Lymphozyten ist (5).

Ältere Patienten entwickeln seltener Kälteagglutinine als jüngere (72).

1.5.7.2 Andere Autoantikörper

In 80 % der Mycoplasma pneumoniae Infektionen wurden Antikörper gegen verschiedenste Gewebe wie Hirn und Lunge beobachtet, in 40 % gegen glatte Muskulatur. Die Pathogenität dieser Antikörper konnte jedoch nicht bewiesen werden (5).

1.6 Diagnostik

BRUNNER et al. entwickelten und verwandten besonders sensitive Methoden zum Nachweis von Mycoplasma pneumoniae Antikörpern (14, 15, 16). Da aber die meisten epidemiologischen Studien aufgrund der einfacheren Durchführbarkeit mit Hilfe von Komplementbindungsreaktionen (KBR), indirekten Hämagglutinationstests (IHA), Wachstumshemmtests oder dem Anlegen von Kulturen durchgeführt werden, soll hier nur auf diese letzteren Verfahren eingegangen werden.

1.6.1 Vergleich von Serologie und dem Anlegen von Kulturen

In mehreren Untersuchungen wurden gleichzeitig Kulturen von Sputen und/oder Rachenabstrichen angelegt sowie Seren in bezug auf Titeranstiege untersucht. Übereinstimmend kamen mehrere Autoren zu dem Ergebnis, daß mehr Infektionen durch serologische Methoden als durch Isolierungstechniken aufgedeckt werden konnten (38, 48, 53, 83, 95). Außerdem zeigt ein Titeranstieg bei mindestens zweimaliger Blutabnahme innerhalb von 2-3 Wochen nach Krankheitsbeginn eine aktive Antwort des Wirtsorganismus auf eine Infektion an, während die Isolierung eines Erregers nicht unbedingt mit seiner Pathogenität für den Wirt gleichzusetzen ist (25).

1.6.2 Vergleich von IHA, KBR und Wachstumshemmtest

Nachgewiesene Antikörper sind	
beim IHA fast ausschließlich	IgM
bei der KBR	IgM + IgG
bei Wachstumshemmtests	IgM + IgG + IgA

Der IHA zeigt im Laufe einer Infektion bereits sehr frühzeitig einen Titeranstieg an. In vergleichenden Studien beobachtete man beim IHA und Wachstumshemmtest (meist Tetrazoliumreduktions-Hemmtest) mindestens die gleiche, wenn nicht sogar eine höhere Sensitivität als bei der KBR (35, 75, 83, 95, 100).

1.6.3 IHA-Test

Der IHA für Mycoplasma pneumoniae Antikörper wurde erstmals von DOWDLE und ROBINSON beschrieben (35), später von LIND (71) und GYKA et al. (58) modifiziert, bis vor wenigen Jahren der auch in der im folgenden beschriebenen Studie verwandte Serodia-Myco-Test von der Fujizoki Pharmaceutical Co. auf den Markt gebracht wurde. Dieser Test, bei dem im Gegen-

satz zu den früheren Verfahren gefriergetrocknete sensibilisierte Erythrozyten verwendet werden, ist leicht und rasch durchführbar, spezifisch für Mycoplasma pneumoniae Infektionen und zeigt sie früher an als eine KBR (82, 98). Nur die Überwanderungselektrophorese ist in bezug auf Einfachheit und Kürze der Durchführung mit dem IHA zu vergleichen (76), sie ist aber weniger sensitiv (98).

Keinen Einfluß auf das Testergebnis des IHA haben folgende Faktoren:
- Inaktivierung des Serums (82).
- Stehenlassen der bearbeiteten Mikrotiterplatten über Nacht (82).
- Den Patienten vor Blutabnahme verabreichte Antibiotika (25, 101).

Ein untergeordnetes Problem des IHA ist die Anwesenheit von unspezifischen Agglutininen in manchen Seren. Dies betrifft jedoch kaum frische Seren bzw. Seren, die bei -30°C über mehrere Wochen gelagert wurden (98).

Reproduzierbarkeit des IHA: LIND stellte unter den in seinem Bericht beschriebenen Bedingungen fest, daß bezüglich der Titerhöhe bei nochmaliger Bestimmung in weniger als 5 % der Fälle Schwankungen um einen Faktor größer 1,8 zu erwarten seien (71).

NIITSU et al. gehen davon aus, daß ein einmalig bestimmter Serumantikörpertiter ≧1:32 ca. 7 Tage nach Auftreten der ersten Symptome die Diagnose einer Mycoplasma pneumoniae Infektion sehr wahrscheinlich macht, falls er im Zusammenhang mit dem typischen klinischen Bild auftritt und keine Leukozytose zu beobachten ist (82).

1.6.4 Kälteagglutinine

Da Kälteagglutinine bei Mycoplasma pneumoniae Infektionen sehr viel häufiger auftreten als bei anderen Erregern, be-

zeichnen einige Autoren einen einmalig erhöhten (KBR-)Titer in Kombination mit einem erhöhten Kälteagglutinintiter als aussagekräftig. Dadurch wird zumindest in einigen Fällen eine Frühdiagnostik und entsprechende Anpassung der Therapie ermöglicht (17, 63).

1.7 Die "Seebronner Studie"

Sinn und Zweck seroepidemiologischer Studien ist es, Näheres über Ursachen und Verbreitung einer Infektionskrankheit zu erfahren. Da es sehr schwierig und mit erheblichem organisatorischen und finanziellen Aufwand verbunden ist, unselektierte Bevölkerungsgruppen für die Teilnahme an Umfragen zu gewinnen, beschränkte man sich bisher auf die Untersuchung spezieller Zielgruppen, wie z.B. Blutspender, Pneumoniepatienten, Soldaten usw. Oft war es nicht ganz einfach, den Einfluß der Auswahlkriterien auf das Endergebnis richtig einzuschätzen. Dieses Problem sollte durch die unten beschriebenen Eigenschaften des erfaßten Kollektivs dieses Mal umgangen werden.

Als Anhaltspunkt für die Planung seroepidemiologischer Studien schlug die WHO vor, Proben von 300-600 Personen zu sammeln, wobei etwa 25 jeder Altersgruppe angehören sollten (39). Eine starke Repräsentation der jüngeren Probanden wäre besonders dann wünschenswert, wenn das Ergebnis einer Studie auf Impfstrategien Einfluß nehmen sollte. (In bezug auf Mycoplasmeninfektionen kann dies außer acht gelassen werden.)

Warum wurde gerade Seebronn für die vorliegende Untersuchung ausgewählt?

Seebronn ist ein süddeutsches Dorf, unweit von Tübingen im Großraum Stuttgart gelegen. 1980 wurde in diesem Ort bereits eine Studie über die Seroprävalenz des Q-Fiebers in einem Endemiegebiet Süddeutschlands durchgeführt (33, 62), nachdem in Seebronn vermehrt Q-Fieber Infektionen beobach-

tet worden waren. Damals konnten 75 % der Zielgruppe, d.h. der Einwohner über 14 Jahren, erfaßt werden. Aufgrund dieser hohen Beteiligung plante man für 1983/84 eine Anschlußstudie, um den Verlauf der damals bestimmten Antikörpertiter zu beobachten. Zu dieser Zeit lagen auch die Ergebnisse der ersten Studie vor und konnten bei der Werbung für die zweite eingesetzt werden. Diese Gelegenheit sollte dazu genützt werden, Serumproben zur Bestimmung verschiedener Antikörpertiter zu erhalten. Im folgenden soll diese Untersuchung ausschließlich unter dem Aspekt der Mycoplasma pneumoniae Infektionen betrachtet werden.

Die Studie weist folgende Eigenschaften auf:

1. Untersucht wurde die Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae in einer unselektierten Bevölkerungsgruppe eines geschlossenen Siedlungsgebietes, unabhängig vom Auftreten klinischer Symptome oder irgendwelcher Verdachtsmomente, wie z.B. gehäuftes Auftreten von Infektionen in der Familie oder in der Schule, die auf Mycoplasmeninfektionen hätten hinweisen können.
2. Erfaßt wurde ein Kollektiv, das entsprechend den Empfehlungen der WHO aus 300 bis 600 Personen bestand und in jeder Altersklasse (5-Jahres-Abstände) mindestens 25 Seren aufwies (39). Eine Ausnahme bildeten die 0-15jährigen. Die 0-5jährigen wurden von vornherein von der Studie ausgeschlossen, da es zu schwierig gewesen wäre, Eltern und Kinder zur Mitarbeit zu motivieren. Die 6-15jährigen sind schwächer vertreten.
3. Festgestellt wurde die Seroprävalenz in einem bisher wenig untersuchten Endemiegebiet.
4. Untersucht wurde eine Bevölkerungsgruppe mit sehr geringer Fluktuationsrate.
5. Die Studie wurde zu einem willkürlich festgelegten Zeitpunkt begonnen.

Aufgrund dieser Merkmale kann diese Querschnittsstudie einen Beitrag zur Feststellung der wahren Durchseuchung der Bevölkerung mit Mycoplasma pneumoniae zu einem beliebigen Zeitpunkt leisten.

Im folgenden soll die Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae in einem süddeutschen Dorf in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Haushaltsgröße, Kinderzahl, Abnahmemonat und Arbeitsort der Probanden dargestellt und eventuelle Korrelationen zwischen angegebenen Grippeerkrankungen oder Lungenentzündungen und Antikörpertitern gegen Mycoplasma pneumoniae aufgezeigt werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Die Zielgruppe

Als Zielgruppe wurden die über fünfjährigen Einwohner Seebronns definiert. Diese umfaßte 1148 der insgesamt 1211 Dorfbewohner.

2.2 Werbung der Probanden

Vor Beginn der Studie, die vom 20. Dezember 1983 bis zum 15. Mai 1984 durchgeführt wurde, veröffentlichten die Verantwortlichen der ersten Untersuchung von 1980 ihre Ergebnisse. In diesem Zusammenhang startete man die Werbung für die Folgestudie und informierte die Bürger auch in den anschließenden Monaten durch Veröffentlichungen im Lokalblatt über Art und Ziel des Vorhabens. Mitte April 1984 wurden in Form von Plakaten, Handzetteln und Mitwirkung der Durchführenden an einer lokalen öffentlichen Veranstaltung nochmals verstärkt Anstrengungen unternommen, freiwillige Probanden zu werben. Nicht zu unterschätzen war auch der Einfluß des (einzigen) ansässigen Arztes und das persönliche Gespräch aller Beteiligten mit den Probanden, wobei häufig neue Fragen bezüglich der Studie aufgegriffen und beantwortet werden konnten.

2.3 Blutabnahme und Fragebogenaktion

Zur Blutabnahme dienten die Räumlichkeiten der Praxis, doch wurden die Abnahmetermine auf Zeiten außerhalb der Sprechstunden festgelegt. Dies hatte folgende Vorteile:

- Der Praxisbetrieb wurde durch die Studiendurchführung nur geringfügig beeinträchtigt.
- Die Termine ließen sich auf zwei Abende pro Woche und Samstagmittag festlegen, also auf Zeiten, zu denen auch Berufstätige wieder zu Hause sein konnten.

Auf Wunsch nahmen die Arzthelferinnen bei Seebronner Patienten, die die Sprechstunde aufsuchten, Blut für die Studie ab, um mehrmalige Entnahmen und zusätzlichen Zeitaufwand für die Probanden zu vermeiden. Hausbesuche wurden der Bevölkerung angeboten, aber nicht in Anspruch genommen.

Vom 24.12.1983 bis zum 2.1.1984 und vom 20.4. bis zum 23.4.1984 erfolgte keine Blutabnahme.

Um von jedem Probanden möglichst alle Fragen vollständig beantwortet zu bekommen, wurden die Fragebogen mit diesem gemeinsam ausgefüllt. Da bei dieser Studie außer Mycoplasmenantikörpern auch Titer anderer Infektionskrankheiten bestimmt werden sollten, konnten nur wenige speziell auf eine der zu untersuchenden Erkrankungen zielende Fragen gestellt werden. So beschränkte man sich bei den Mycoplasmen auf Aussagen bezüglich durchgemachter Lungenentzüngungen mit Feststellung des Zeitpunktes und über die letzte "Grippe" (nicht länger als drei Jahre zurückliegend).

Der Fragebogen war folgendermaßen gestaltet:

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Medizinische Klinik
Abt. Innere Medizin I
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. W. Dölle

Sprechstunden: nach vorheriger Vereinbarung
unter Apparat 292721

7400 Tübingen 1, den
Otfried-Müller-Straße
Fernsprecher Nr. (07071) 291

1.10.1983

Dr.S.Naujoks-Heinrich
Prof.Dr.K.Dietz

Studie über durchgemachte Infektionskrankheiten der Einwohner von Seebronn:

1) Name, Vorname

Probandennummmer 000401

2) Adresse (Wohnort, Straße, Hausnummer)

3) Geburtsdatum

Die auf dieser Seite befindlichen Daten werden nach Studienende vernichtet.

bitte wenden!

Probandennummer

0	0	0	4	0	1

4) Geburtsort (wenn möglich bitte mit Postleitzahl; wenn nicht Deutsche(r), bitte Geburtsland angeben)

---

5) Seit wann wohnen Sie in Seebronn? (Jahre)

---

6) Was sind Sie von Beruf?

---

7) Haben Sie in den drei letzten Jahren eine Grippe gehabt?

ja	nein	nicht bekannt
( )	( )	( )

(Zutreffendes ankreuzen)

wenn ja :

8) wann? (Monat u.Jahr)

---

9) Haben Sie in den letzten Jahren eine Lungenentzündung gehabt?

ja	nein	nicht bekannt
( )	( )	( )

Zutreffendes ankreuzen)

wenn ja:

10) wann? (Jahr u.Monat)

---

11) Hatten Sie einmal eine Gelbsucht (Leberentzündung?)

ja	nein	nicht bekannt
( )	( )	( )

(Zutreffendes ankreuzen)

wenn ja:

12) wann? (Jahr u.Monat)

---

13) Wo arbeiten Sie? (wenn möglich, bitte mit Postleitzahl)

Probandennummer

000401

14) Hatten Sie als Kind einmal

	ja	nein	nicht bekannt	
a) Masern ?	( )	( )	( )	Zahl d.
b) Röteln ?	( )	( )	( )	
c) Mumps ?	( )	( )	( )	
d) Hirnhautentzündung ?	( )	( )	( )	

(Zutreffendes ankreuzen)

15) Sind Sie geimpft gegen:

	ja	nein	nicht bekannt
a) Masern	( )	( )	( )
b) Röteln	( )	( )	( )
c) Mumps	( )	( )	( )
d) Hepatitis B (Gelbsucht)	( )	( )	( )

(Zutreffendes ankreuzen)

16) Haben Sie an der Q-Fiebertudie 1980 teilgenommen?

ja	nein	nicht bekannt
( )	( )	( )

(Zutreffendes ankreuzen)

BESTEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

Dr. S. Nanjoks-Hein

Vom Arzt auszufüllen :

Probandennummer

Studie I

Blutentnahme am: _____

Q-Fiebertiter: _____

Mykoplasmentiter: _____

Maserntiter: _____

Rötelntiter: _____

Mumpstiter: _____

Anti-HAV: _____

Anti-HBs: _____

Probandennummer

0	0	0	4	0	1	

Nehmen Sie Tabletten für die Schilddrüse oder den Kropf ein?

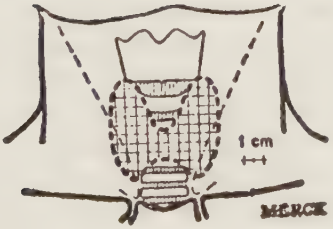
☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt

Besteht bei Ihnen ein Kropf oder eine Schilddrüsenkrankheit?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt

Wurde bei Ihnen früher ein Kropf behandelt oder operiert?

☐ ja ☐ nein ☐ nicht bekannt



GROESSE cm

GEWICHT kg

2.4 Transport und Verteilung der Seren

Die mit Vacutainer-System abgenommenen Blutproben wurden spätestens zwei Stunden später ins Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen transportiert und zehn Minuten lang zentrifugiert (Zentrifuge: MSE Mistral 4L, 1400 rev/Min., r = 22,3 cm), die Seren wurden in 2 ml Kryo-Röhrchen, die mit der Nummer und den Initialen der Probanden versehen waren, pipettiert und vorläufig bei -20°C eingefroren.
1-3 Tage später erfolgte die Beförderung der zur Bestimmung der u.a. gegen Mycoplasma pneumoniae gerichteten Antikörper vorgesehenen Proben tiefgekühlt in Isolierbehältern in ein nahegelegenes Labor zur Sammlung und Lagerung in einer Stickstoffanlage bei -80°C. Die für andere Zwecke, wie z.B. der Untersuchung von Schilddrüsenhormonen, benötigten Proben wurden in Truhen bei -20°C untergebracht. Nach Studienende im Mai 1984 wurden sämtliche Proben nacheinander aufgetaut und untersucht.

2.5 Labormethode

Zum Nachweis von Antikörpern gegen Mycoplasma pneumoniae wurde der indirekte Hämagglutinationstest (IHA) "Serodia-Myco-Test FD 401" von MAST-Diagnostica verwendet. Dieses Verfahren baut auf folgendem Prinzip auf: Hühnererythrozyten, die mit Zellmembrankomponenten von Mycoplasma pneumoniae (MAC-Stamm) sensibilisiert wurden, agglutinieren bei Anwesenheit von Antikörpern gegen Mycoplasma pneumoniae.
Als Reagenzien dienten:

a) Diluens für die Serumverdünnungsreihen und zur Rekonstitution der Erythrozyten, zusammengesetzt aus normalem Kaninchenserum und Natriumazid in phosphatgepufferter Kochsalzlösung
b) sensibilisierte Erythrozyten (als Antigen)

c) nicht sensibilisierte Erythrozyten
d) reaktives Kontrollserum vom Kaninchen.

Zum Pipettieren und Mischen der Reagenzien wurden folgende Geräte verwendet:
a) Rotatiter von Dynatech
b) smi quick-set micro/pettor C, US Pat. 3,815, 790, 25 µl, relative Abweichung ±0,44 %; Variationskoeffizient 2,04 %
c) Eppendorf-Pipette 100 µl ↔ 1000 µl, Variationskoeffizient 0,09 %, relative Abweichung ±1,19 % bei 500 µl.

Um die Laborkosten möglichst gering zu halten, wurden zunächst alle Seren qualitativ auf das Vorhandensein von Antikörpern untersucht, indem sie zunächst nur mit der geringsten Verdünnungsstufe angesetzt wurden. Anschließend untersuchte man die eindeutig oder fraglich positiven Seren nochmals mit Hilfe einer ganzen Verdünnungsreihe auf ihre Titerhöhe.

Durchführung:
In die erste Vertiefung einer Mikrotiterplatte U-Form wurden 100 µl Diluens vorgelegt, in die zweite und dritte je 25 µl. Daraufhin wurden 25 µl Serum zu den 100 µl Diluens hinzugefügt, von dieser 1:5 Verdünnung je 25 µl in die zweite und dritte Vertiefung pipettiert und je 75 µl sensibilisierte bzw. nicht sensibilisierte Erythrozyten in erstere bzw. letztere zugegeben. So entstanden Serumverdünnungen von 1:10 und entsprechend Endverdünnungen von 1:40. Auf jeder Platte wurde eine Kontrolle mitgeführt. Anschließend wurden die Mikrotiterplatten mit Folie zugeklebt, gut geschüttelt, 1-2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert und abgelesen. Die quantitative Titerbestimmung wurde auf dieselbe Art und Weise durchgeführt, wobei die Seren bis zu einer Stufe von 1:160 verdünnt wurden.

3. ERGEBNISSE

3.1 Vergleich von Zielgruppe und erfaßter Probandengruppe

Von der Zielgruppe der über fünfjährigen Einwohner Seebronns, die aus 1148 Personen bestand, nahmen 388 Probanden an der Studie teil. Dies entspricht einer Beteiligung von 33,8 %. Da zwei Seren bei der Verarbeitung verunglückten und bei einer Probe eine unspezifische Eigenhemmung auftrat, werden die Probanden, von denen diese Seren stammten, künftig unter den nicht erfaßten Personen geführt.

Tabelle 7: Einteilung der Ziel- und Probandengruppe nach Alter und Geschlecht

Altersklassen	Zielgruppe			Erfaßte Probandengruppe					
	♂	♀	gesamt	♂		♀		Σ	
[Jahre]	(n)	(n)	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
6 - 15	89	68	157	10	11,2	10	14,7	20	12,7
16 - 25	137	121	258	34	24,8	37	30,6	71	27,5
26 - 35	108	106	214	35	32,4	31	29,3	66	30,8
36 - 45	86	66	152	31	36,1	24	36,4	55	36,2
46 - 55	68	67	135	34	50,0	33	49,3	67	49,6
56 - 65	53	70	123	19	35,9	37	52,9	56	45,5
> 65	46	63	109	21	45,7	29	46,0	50	45,9
Σ	587	561	1148	184	31,3	201	35,8	385	33,5

Legt man die Altersverteilung der Zielgruppe zugrunde und geht von insgesamt 385 Studienteilnehmern und einer Beteiligung von 33,5 % aus, so ergibt sich folgende zu erwartende Verteilung innerhalb der erfaßten Probandengruppe:

Tabelle 8: Vergleich von tatsächlicher und erwarteter Teilnehmerzahl

Alters-klassen [Jahre]	Zielgruppe (n)	Zielgruppe (%)	Erwartete Teilnehmerzahl n pro Altersgruppe	Tatsächliche Teilnehmerzahl n pro Altersgruppe
6 - 15	157	13,7	52,7	20
16 - 25	258	22,5	86,5	71
26 - 35	214	18,6	71,8	66
36 - 45	152	13,2	51,0	55
46 - 55	135	11,8	45,3	67
56 - 65	123	10,7	41,3	56
> 65	109	9,5	36,6	50
Σ	1148	100,0	385,2	385

Trennt man diese Aufstellung noch nach Männern und Frauen, so ergeben sich folgende Tabellen:

Tabelle 9: Vergleich von Zielgruppe und erfaßter Probandengruppe (Männer)

Alters-klassen [Jahre]	Zielgruppe (n)	Zielgruppe (%)	Erwartete Teilnehmerzahl n pro Altersgruppe	Tatsächliche Teilnehmerzahl n pro Altersgruppe
6 - 15	89	15,2	27,9	10
16 - 25	137	23,3	42,9	34
26 - 35	108	18,4	33,9	35
36 - 45	86	14,7	27,0	31
46 - 55	68	11,6	21,3	34
56 - 65	53	9,0	16,6	19
> 65	46	7,8	14,4	21
Σ	587	100,0	184,0	184

Tabelle 10: Vergleich von Zielgruppe und erfaßter Probandengruppe (Frauen)

Altersklassen [Jahre]	Zielgruppe (n)	Zielgruppe (%)	Erwartete Teilnehmerzahl n pro Altersgruppe	Tatsächliche Teilnehmerzahl n pro Altersgruppe
6 - 15	68	12,1	24,4	10
16 - 25	121	21,6	43,3	37
26 - 35	106	18,9	38,0	31
36 - 45	66	11,8	23,6	24
46 - 55	67	11,9	24,0	33
56 - 65	70	12,5	25,1	37
> 65	63	11,2	22,6	29
Σ	561	100,0	201,0	201

Beim Vergleich der erwarteten Teilnehmerzahl mit der tatsächlich erfaßten Probandenzahl fällt auf, daß die 6-15jährigen nicht halb so stark vertreten sind wie die anderen Altersgruppen. Auch die 16-25jährigen sind relativ schwach vertreten, während bei den über 25 Jahre alten Personen nur geringe Abweichungen zwischen Erwartungswert und tatsächlichem Wert zu beobachten sind. Die Differenz zwischen erwarteter und tatsächlicher Teilnehmerzahl ist bei Männern und Frauen ungefähr gleich.

3.2 Nähere Beschreibung der erfaßten Probandengruppe

Nähere Beschreibung der erfaßten Probandengruppe nach Geburts-, Arbeitsort und Wohndauer in Seebronn:

Tabelle 11: Verteilung der erfaßten Probanden nach Geburtsort

Geburtsort	Anzahl der erfaßten Probanden	
	(n)	(%)
Seebronn	137	35,6
Tübingen	121	31,4
Ausland	29	7,5
Sonstige Orte	98	25,5
Σ	385	100,0

Tabelle 12: Verteilung der erfaßten Probanden nach Arbeitsort

Arbeitsort	Anzahl der erfaßten Probanden	
	(n)	(%)
Seebronn	122	31,7
Tübingen	52	13,5
Sonstige Orte	211	54,8
Σ	385	100,0

Rentner erscheinen hierbei in der Spalte "Sonstige Orte"

Tabelle 13: Wohndauer der erfaßten Probanden in Seebronn

Wohndauer in Seebronn	Anzahl der erfaßten Probanden	
	(n)	(%)
≦ 1 Jahr	7	1,8
≦ 2 Jahre	1	0,3
≦ 5 Jahre	15	3,9
> 5 Jahre	362	94,0
Σ	385	100,0

Die geringe Fluktuation der Seebronner Bevölkerung wird aus folgenden Angaben ersichtlich: Erstens wohnen 94 % der Teilnehmer seit über fünf Jahren in Seebronn und zweitens sind 31,7 % der Beteiligten dort geboren. Da sich in Tübingen eine der nächsten geburtshilflichen Abteilungen für die Seebronner befindet, kann angenommen werden, daß auch ein großer Teil der in Tübingen geborenen Personen in Seebronn aufwuchs. Aus der Tatsache, daß über 68,3 % der Probanden außerhalb des Ortes arbeiten, wird ersichtlich, daß die Seebronner zahlreiche Kontakte mit in umliegenden Gebieten lebenden Personen haben.

3.3 Studienergebnisse in bezug auf die Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae

3.3.1 Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae in der erfaßten Probandengruppe

Von den 385 Probanden wiesen 32 einen positiven Mycoplasmentiter auf.

Tabelle 14: Verteilung der Zielgruppe und der erfaßten Probandengruppe nach Altersklassen unter Berücksichtigung der Mycoplasmentiter

Altersklasse i [Jahre]	Zielgruppe N_i	Erfaßte Probandengruppe	
		insgesamt	positiver Titer
6 - 15	157	20	5
16 - 25	258	71	12
26 - 35	214	66	5
36 - 45	152	55	1
46 - 55	135	67	4
56 - 65	123	56	4
>65	109	50	1
Σ	1148	385	32

Berücksichtigt man die unterschiedlich starke Teilnahme in den verschiedenen Altersklassen, so errechnet sich nach der Formel:

$$p_z = \frac{\Sigma\ N_i \times p_i}{\Sigma\ N_i} \qquad (1)$$

N_i... Anzahl der Personen pro Altersklasse i in der Zielgruppe

p_i... Anteil der Personen mit positivem Titer an der Gesamtzahl der erfaßten Probanden in einer Altersklasse

p_z... an die unterschiedlich starke Teilnahme in den verschiedenen Altersklassen angepaßter Anteil seropositiver Titer

eine Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae von 10,5 %.

3.3.2 Altersverteilung

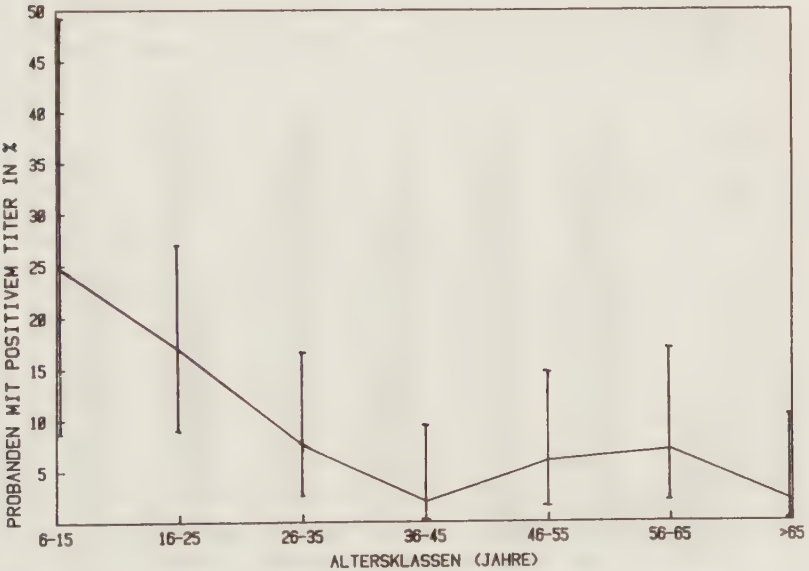


Abbildung 6: Anteil der Probanden mit positivem Mycoplasmentiter pro Altersklasse mit 95 % Konfidenzintervallen

Eine signifikante Häufung der positiven Mycoplasmentiter konnte bei Personen der Altersgruppen 6-15 und 16-25 Jahre festgestellt werden. Hier wurden Durchseuchungsraten von 25,0 % bzw. 16,9 % beobachtet, im Vergleich zum Mittelwert von 5,1 % bei den über 25jährigen. Die wenigsten positiven Titer wiesen die Probanden in den Altersklassen der 36-45-jährigen (1,8 %) und der über 65jährigen (2,0 %) auf. Ein statistisch nicht signifikanter Anstieg auf über 7 % war bei den 56-65jährigen zu verzeichnen.

3.3.3 Verteilung nach Geschlecht

Männer und Frauen hatten in 7,0 % bzw. 13,4 % der Fälle positive Mycoplasma pneumoniae Titer (nach Gleichung (1) berechnet). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant.

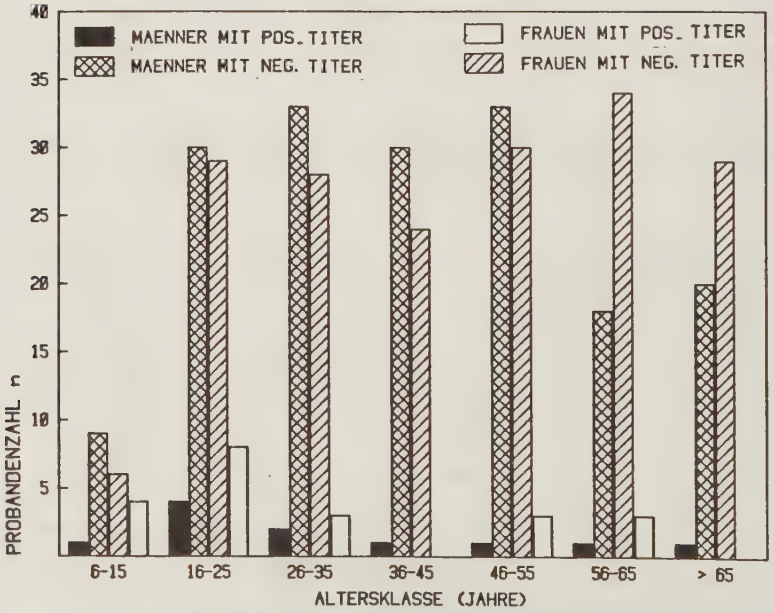


Abbildung 7: Männer und Frauen mit positivem bzw. negativem Titer pro Altersklasse

3.3.4 Verteilung nach Arbeitsort und Geschlecht

Tabelle 15: Verteilung nach Arbeitsort und Geschlecht

Arbeitsort	Mycoplasmentiter				Σ
	positiv ♂	positiv ♀	negativ ♂	negativ ♀	
Seebronn	3	7	43	123	176
außerhalb Seebronns	8	14	130	57	209
Σ	11	21	173	180	385

Ein zunächst höher erscheinendes Risiko für Personen, die außerhalb Seebronns arbeiteten, mußte nachträglich korrigiert werden, da in der Zeile "Arbeitsort außerhalb Seebronns" bei den Frauen 50 % Schülerinnen im Alter von 8-19 Jahren vertreten waren. Ließ man diese außer Betracht, da sie bereits aufgrund ihres Alters ein erhöhtes Risiko hatten, ergaben sich keine Unterschiede für die Probanden in Abhängigkeit von ihrem Arbeitsort.

3.3.5 Verteilung in Abhängigkeit von der Haushaltsgröße

Als ein Haushalt wurden alle Probanden mit gleicher Adresse (Straße und Hausnummer) definiert.

Erfaßt wurden von 75 Haushalten je eine Person,
von 64 Haushalten je zwei Personen,
von 27 Haushalten je drei Personen,
von 14 Haushalten je vier Personen und
von 9 Haushalten je fünf Personen.

Geht man zunächst einmal davon aus, daß die Haushaltsgröße keinen Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit einer Mycoplasmeninfektion hat, so müßten sich bei den Probanden mit negativem Titer die entsprechend einer Binomialverteilung errechneten Erwartungswerte verifizieren. Diese Erwartungswerte E lassen sich nach folgender Formel berechnen:

$$E_k = n_k \times q^k \qquad (2)$$

E_k... erwartete Anzahl von Probanden mit negativem Titer, die in Haushalten leben, von denen k Personen erfaßt wurden

n_k... Anzahl der Personen, die in Haushalten leben, von denen k Personen erfaßt wurden

q ... Wahrscheinlichkeit, mit der eine Person einen negativen Titer hat

k ... Haushaltsgröße

Tabelle 16: Vergleich von Erwartungswert und tatsächlicher Anzahl von Personen mit negativem Titer in Abhängigkeit von der Haushaltsgröße

Haushaltsgröße [Personen]	Erwartungswert E_k der Probanden mit negativem Titer	Tatsächlich beobachtete Anzahl n_k der Probanden mit negativem Titer
1	68,8	70
2	53,8	52
3	20,8	21
4	9,9	10
5	5,8	5

Die gute Obereinstimmung zwischen erwarteten und beobachteten Werten gibt keinen Anlaß, die obige Hypothese zu verwerfen und somit keinen Zusammenhang zwischen Haushaltsgröße und dem Grad der Durchseuchung anzunehmen. Es gab nur einen einzigen Haushalt, in dem nicht nur bei einem, sondern bei zwei der Probanden ein positiver Titer nachgewiesen wurde.

Da innerhalb der Haushalte keine Häufung festgestellt werden konnte, entfiel die Auswertung nach Sektoren innerhalb des Dorfes.

3.3.6 Korrelation zwischen positiven Titern und der Zahl der Kinder

Es ergab sich weder für Frauen noch für Männer ein Zusammenhang zwischen der Zahl ihrer Kinder und bei ihnen festgestellten Antikörpern gegen Mycoplasma pneumoniae.

3.3.7 Korrelation zwischen anamnestischen Angaben bezüglich Lungenentzündungen und positiven Titern

Nur zwei der Probanden mit positivem Mycoplasmentiter gaben an, einmal eine Lungenentzündung gehabt zu haben, und zwar vor einem bzw. vor zehn Jahren. Insgesamt berichteten 22 Personen (5,7 %) über früher durchgemachte Lungenentzündungen, 363 (94,3 %) verneinten dies oder wußten es nicht. Es ergab sich folglich kein Zusammenhang zwischen Pneumonieangaben und Mycoplasmentitern.

3.3.8 Korrelation zwischen Grippeanamnese und Mycoplasmentitern

129 Personen (33,5 %) bejahten die Frage, ob sie in den letzten drei Jahren eine Grippe oder starke Erkältung gehabt hätten, bei 59 (45,7 % der Probanden mit positiver Grippeanamnese) lag sie nicht länger als sechs Monate vom Abnahmetermin zurück. Es konnte keine Korrelation zwischen Probanden mit positivem Mycoplasmentiter und Personen, die in der Anamnese eine Grippe angaben, festgestellt werden, auch dann nicht, wenn nur die Gruppe der letzten 59 Probanden in Betracht gezogen wurde.

3.3.9 Jahreszeitliche Schwankungen in Beteiligung und Seroprävalenz

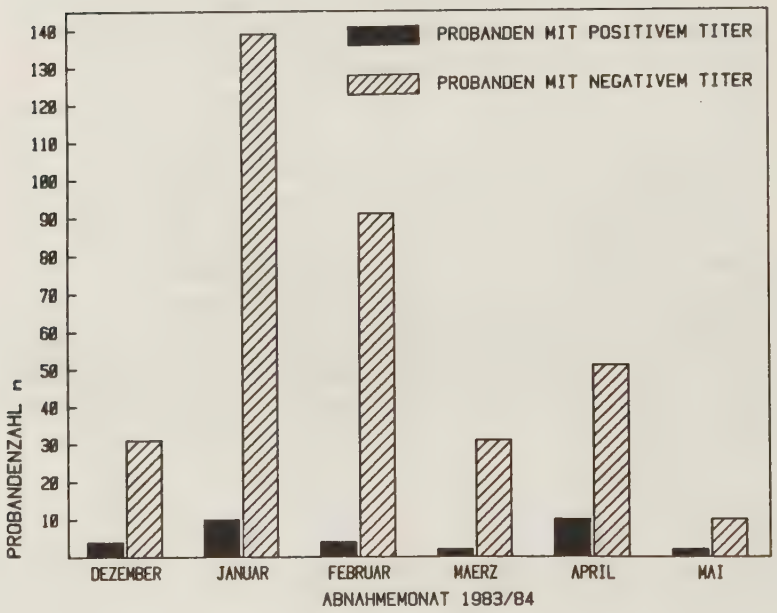


Abbildung 8: Probanden mit positivem oder negativem Mycoplasmentiter pro Abnahmemonat

Aus Abbildung 8 kann die Beteiligung der Bevölkerung pro Monat abgelesen werden. So kamen an den drei Tagen im Dezember bereits 9,1 % aller erfaßten Probanden zur Blutentnahme. Im Januar 1984 waren es 38,7 %, im Februar und März 24,7 % bzw. 8,6 %. Diese Zahl stieg im April trotz der Osterferien nochmals auf 15,8 % an aufgrund der zu diesem Zeitpunkt unternommenen und bereits beschriebenen Werbemaßnahmen. In den ersten beiden Wochen des Monats Mai wurden die letzten 3,1 % aller beteiligten Probanden erfaßt.

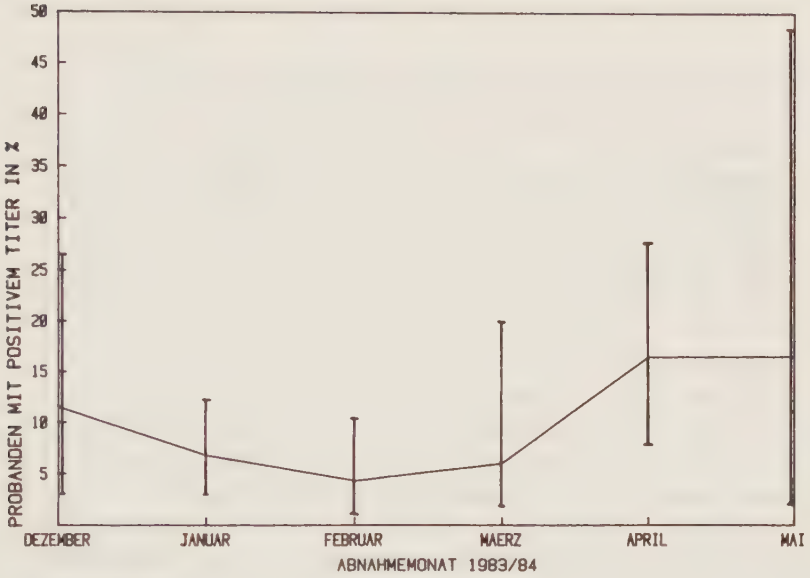


Abbildung 9: Anzahl der Probanden mit positivem Mycoplasmentiter pro Abnahmemonat mit 95 % Konfidenzintervallen

Es konnten in keinem Monat statistisch signifikante Häufungen positiver Titer festgestellt werden.

3.3.10 Korrelation zwischen Titerhöhe und Probandenalter

Tabelle 17: Titerhöhe in Abhängigkeit vom Alter der Probanden

Altersklassen [Jahre]	Titerhöhe			
	negativ	1:40	1:80	1:160
6 - 15	15	5	-	-
16 - 25	59	7	2	3
26 - 35	61	5	-	1
36 - 45	54	-	-	-
46 - 55	63	4	-	-
56 - 65	52	3	1	-
> 65	49	1	-	-
Σ	353	25	3	4

Eine nicht signifikante Häufung relativ hoher Tier konnte bei den 16-25jährigen beobachtet werden, die fünf von sieben Personen mit Mycoplasmentiter > 1:40 stellten.

4. DISKUSSION

4.1 Bemerkungen zur Studienplanung und -durchführung

- Da bei dieser Studie verschiedene Antikörpertiter bestimmt wurden, konnten nur wenige Fragen gestellt werden, die spezifisch auf Klinik, Pathogenese und Epidemiologie eines Erregers bzw. einer bestimmten Infektion abzielten. Der Fragebogen wäre sonst zu umfangreich geworden.
- Die Fragen wurden von sechs verschiedenen Interviewern gestellt, die den Probanden unterschiedlich viele Zusatzinformationen zukommen ließen. So wurde z.B. die Frage nach einer Impfung gegen Hepatitis B oft zunächst einmal mit "nicht bekannt" beantwortet. Bekamen die Probanden jedoch mitgeteilt, daß es diese Impfung erst seit wenigen Jahren gibt, konnten sie sich oft eindeutig für eine verneinende Antwort entscheiden.
- Blutproben wurden auf Wunsch auch von Patienten abgenommen, die die Sprechstunde aufsuchten, so daß dadurch eventuell eine gewisse Selektion in Richtung kranker Personen stattfand. Sicherlich keine Selektion fand bezüglich Personen mit Erkrankungen des Respirationstraktes statt. Falls dieses Vorgehen überhaupt einen Einfluß auf die Durchseuchungsrate gehabt haben sollte, so ist diese eher zu hoch als zu niedrig ausgefallen.
- Wären die Laboruntersuchungen laufend durchgeführt worden, so hätte man die Probanden mit positivem Titer eventuell nochmals einbestellen können, um so auch Aussagen über Titerverläufe und -persistenzen zu machen. Dies wäre allerdings in erster Linie in bezug auf Antikörper gegen Mycoplasma pneumoniae interessant gewesen, weniger bezüglich der gegen Mumps-, Masern-, Röteln-, Hepatititsinfektionen, die meist lebenslang bestehen bleiben.

- Zu überlegen wäre, ob für Studien dieser Art nicht die Verwendung eines Testverfahrens günstiger wäre, das in erster Linie Antikörper vom IgG-Typ nachweist, da diese i.a. länger persistieren als Immunglobuline M.
- Die Definition eines Haushaltes (zu einem Haushalt wurden alle Personen mit gleicher Adresse zusammengefaßt) hätte unter Umständen ein falsches Bild über die Ansteckungshäufigkeit innerhalb von Familien hervorrufen können. Es fiel bei dieser Studie nicht ins Gewicht, da nur in einem einzigen Fall nicht nur ein, sondern zwei Bewohner desselben Gebäudes positive Mycoplasmentiter aufwiesen.

4.2 Die Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae im Vergleich

In dieser Studie wurde eine Seroprävalenz von 10,5 % in der Seebronner Bevölkerung festgestellt. Es ist unmöglich, diesen Wert im weltweiten Vergleich darzustellen, da es zu wenige Studien gibt, die im Hinblick auf die Wahl der Probanden wenigstens annähernd gleiche Bedingungen erfüllen, wie sie für die vorliegende Untersuchung gestellt wurden. Am häufigsten erfolgte eine Selektion nach Altersgruppen (z.B. Rekruten, Studenten, Kinder) oder nach klinischen Erscheinungen, die typisch für Mycoplasma pneumoniae Infektionen sind (z.B. Patienten mit Atemwegserkrankungen oder Pneumonien). Aus diesem Grund seien hier nur einige Studien aufgeführt, in denen diese Kriterien keine oder nur eine unwesentliche Rolle (wie z.B. in Studien, bei denen Patienten, die in erster Linie an einer Infektion der Luftwege litten, ausgeklammert wurden) spielten. Allerdings kann auch bei diesen nicht davon ausgegangen werden, daß sie repräsentative Bevölkerungsgruppen einer Region erfaßten.

Tabelle 18: Seroprävalenz von Mycoplasma pneumoniae in verschiedenen Orten

Ort der Durchführung	Probanden	Probandenzahl	Probanden mit positivem Titer in %
Helsinki (65)	Blutspender Kinder der chirurgischen Abteilung	484 118	10,6
Ostschweiz (69)	Patienten, bei denen Atemwegsinfektionen nicht im Vordergrund standen	218	2
London (70)	Antragsteller auf ein Visum Patienten, deren Blutgruppe bestimmt wurde	623 527	18,6
Bukarest (31)	Patienten ohne Atemwegserkrankungen; gesunde Personen	3350	7,8(KBR) bzw. 5,9(IHA)
Tecumseh (78)	Familien	3243	5,3
Berlin (1)	Behörden-, Feuerwehranstestellte (über 45 Jahre alt) Patienten ohne Pneumonien oder akute fieberhafte Erkrankungen	49 81	10
Raum Freiburg (34)	Einsendegut des Freiburger Hygieneinstituts sowie Seren anderer Studien	1288	8,0
Seebronn	Einwohner Seebronns	385	10,5

Die Seroprävalenzen streuen zwischen 2 % und 18,6 % mit einem Mittelwert von 9,0 %. Das niedrige Ergebnis der Schweizer Studie kann darin begründet liegen, daß sämtliche Patienten, bei denen eine Atemwegsinfektion im Vordergrund stand, ausgeschlossen wurden.

Auffallend ist, daß gerade die Ergebnisse der deutschen Untersuchungen eng beieinander liegen. So wurde in Seebronn

fast dieselbe Seroprävalenz festgestellt wie in Freiburg und Berlin. Dies spricht dafür, daß die Durchseuchung sowohl in ländlichen Gemeinden im Vergleich zu größeren Städten als auch in verschiedenen Teilen Deutschlands ähnlich oder gleich ist. Auch BLENK et al. kamen zu diesem Ergebnis (8). Sie untersuchten Wehrpflichtige aus allen Teilen Deutschlands wenige Wochen nach ihrer Einberufung, bildeten zwei Gruppen, nämlich a) die Soldaten, die aus Großstädten kamen, b) die Soldaten, die in Kleinstädten und ländlichen Gebieten lebten, und stellten bei der Anzahl der positiven Titer einen Unterschied von 6 % fest.

Zwar konnte bei den Seebronner Bürgern nur eine geringe Fluktuationsrate festgestellt werden, doch darf nach obigen Ausführungen vermutet werden, daß selbst eine hohe Mobilität der Bevölkerung keinen Einfluß auf die Seroprävalenz gehabt hätte. Ein Indiz für die Richtigkeit dieser Annahme, zumindest für einen Umkreis von ca. 25 km, ist auch die Beobachtung, daß der Arbeitsort keinen Einfluß auf den Durchseuchungsgrad hatte.

4.3 Diskussion der Altersverteilung

Die schon oft beobachtete Häufung der Seroprävalenz bei den 6-20jährigen (vgl. auch 1.4.1) konnte auch in dieser Studie wieder festgestellt werden, ebenso wie ein (nicht signifikanter) Anstieg der Kurve bei den 46-65jährigen. Dies ist eine weitere Bestätigung dafür, daß Kriterien für die Probandenauswahl, wie Hospitalisierung der Patienten, Familienstudien nach Auftreten einer Mycoplasma pneumoniae Infektion, Ort der Studiendurchführung, Auswahl der Probanden nach klinischem Erscheinungsbild, Durchführung einer Studie zu einem bestimmten Zeitpunkt usw., keinen oder nur unwesentlichen Einfluß auf die Form des Kurvenverlaufs der Altersverteilung haben. Allerdings konnten keine weiteren Aufschlüsse darüber

gewonnen werden, welche Faktoren für diesen Kurvenverlauf verantwortlich sind. Die Hypothese, daß 30-50jährige relativ oft infiziert werden, da sie Kinder im Vorschul- oder Schulalter haben (51), konnte in dieser Studie nicht erhärtet werden. Erstens lag der zweite Häufigkeitsgipfel hier nicht bei den 30-50-, sondern bei den 46-65jährigen. Zweitens konnten keine Korrelationen zwischen Antikörpern gegen Mycoplasma pneumoniae und der Kinderzahl der Probanden bzw. der Haushaltsgröße festgestellt werden.

Letzteres ist auch ein Hinweis auf die geringe Kontagiosität von Mycoplasma penumoniae.

An dieser Stelle soll die Durchseuchung der 16-25jährigen noch einmal getrennt betrachtet werden, da dieses Teilergebnis am ehesten mit denen von Studien verglichen werden kann, die bei Studenten und Soldaten durchgeführt wurden. So untersuchten ALEXANDER et al. 104 gesunde Studenten in Berlin und stellten bei 16 % einen KBR-Titer zwischen 1:5 und 1:20 fest (1). Von 1001 deutschen Wehrpflichtigen wiesen 56 % KBR-Titer $\geq$ 1:2 auf, nur 4,8 % hatten einen Antikörpertiter $\geq$ 1:32 (8). Das Ergebnis der Seebronner Studie entspricht mit 16,9 % weitgehend dem der Berliner Untersuchung. Die Tatsache, daß bei Soldaten sehr viel häufiger Antikörper gefunden wurden, könnte darauf zurückzuführen sein, daß bereits ein sehr niedriger Titer als positiv gewertet wurde. Andererseits könnte sie aber auch dadurch begünstigt worden sein, daß sich die Wehrpflichtigen zum Zeitpunkt der Blutabnahme bereits 6-7 Wochen in der Kaserne aufgehalten hatten. Schon andere Autoren wiesen jedoch darauf hin, daß Mycoplasma pneumoniae Infektionen bei Streitkräften eine besondere Rolle spielen (38, 77, 95) und die Art der Unterbringung auf die Verbreitung von Mycoplasma pneumoniae begünstigend wirkt.

4.4 Diskussion der Geschlechtsverteilung

Nachdem in vielen Studien die Erfahrung gemacht worden war, daß es keine oder nur geringe Unterschiede in der Häufigkeit von Mycoplasma pneumoniae Infektionen bei Männern und Frauen gab, konnte man dieses Ergebnis auch für die Seebronner Studie erwarten. Tatsächlich hatten zwar doppelt soviele Frauen wie Männer positive Titer, doch erwies sich dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant. Da sich beim Vergleich verschiedener Studien kein einheitlicher Trend zugunsten von Männern oder Frauen abzeichnet, kann davon ausgegangen werden, daß es diesbezüglich keine Differenzen gibt.

4.5 "Grippeerkrankungen"

Es bestand keine Korrelation zwischen in der Anamnese angegebenen Grippeerkrankungen und positiven Mycoplasma pneumoniae Titern. Es kann jedoch nicht beurteilt werden, ob dieses Ergebnis zurückzuführen ist

a) auf die kurze Dauer der Persistenz von Antikörpern gegen Mycoplasma pneumoniae, zumal durch den IHA hauptsächlich IgM nachgewiesen wurde,
b) auf die Vermutung, daß andere Erreger doch sehr viel häufiger eine Grippe hervorrufen als Mycoplasma pneumoniae, so daß der Anteil der durch Mycoplasma pneumoniae verursachten Erkrankungen einfach zu gering war, um auffällig zu werden.

4.6 "Lungenentzündungen"

Auch hier konnte keine Korrelation zwischen Anamnese und Mycoplasmentitern festgestellt werden. Dies ist jedoch nicht verwunderlich, wenn man die Ergebnisse anderer Autoren be-

trachtet und davon ausgeht, daß sie zumindest annähernd für Seebronn zutreffen. So fanden FOY et al. in einer Langzeitstudie, daß Mycoplasma pneumoniae Pneumonien mit einer Häufigkeit von 0,6-3 Fällen/Jahr/1000 Personen auftraten (50). Da die Seebronner Studie nur eine Laufzeit von knapp fünf Monaten hatte und nur 385 Personen erfaßte, wäre es bei der kurzen Dauer der Titerpersistenz von Antikörpern gegen Mycoplasma pneumoniae ein Zufall gewesen, wenn eine oder mehrere Mycoplasma pneumoniae Pneumonien festgestellt worden wären.

4.7 Immunitätslage der Bevölkerung

Es muß angenommen werden, daß praktisch 100 % der Seebronner Einwohner suszeptibel für Mycoplasma pneumoniae Infektionen sind, da noch keine Titergrenzen festgelegt werden konnten, bei denen ein sicherer Schutz besteht. Die Probanden mit einem positiven Titer haben einen gewissen Schutz vor schwereren Manifestationen wie Pneumonien oder fieberhaften Erkrankungen (vgl. 1.5.2). Bei den vier Personen, die einen Titer von 1: 160 aufwiesen, kann eine frische Infektion vermutet werden. Die Bestätigung oder Widerlegung dieser Vermutung muß ausbleiben, da weder eine zweite Titerbestimmung durchgeführt noch die Kälteagglutinine bestimmt wurden.

4.8 Jahreszeitliche Schwankungen

4.8.1 bezüglich des Anteils positiver Titer

In dieser Studie konnten keine signifikanten Häufungen positiver Titer in einem der Abnahmemonate registriert werden. Durch dieses Ergebnis wird die Annahme einiger Autoren, daß Mycoplasma pneumoniae Infektionen gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt sind (52, 77), für die Monate Dezember bis Mai

erhärtet. Letztendlich ist aber die unter Punkt 1.4.4 näher ausgeführte Diskussion sicher noch nicht abgeschlossen.

4.8.2 bezüglich der Studienbeteiligung

Hierbei handelt es sich eigentlich nicht um "jahreszeitliche" Schwankungen, sondern vielmehr um Schwankungen, die durch Faktoren wie bisherige Dauer der Studie, Werbemaßnahmen, Ferien und Feiertage etc. hervorgerufen wurden. So kamen in der ersten Hälfte der Studienlaufzeit bereits 72,5 % der insgesamt erfaßten Probanden zur Blutabnahme. Ein Indiz dafür, daß solche Untersuchungen im gleichen Ort nur bedingt wiederholbar sind, ist die Tatsache, daß dieses Mal nur die 55 % Marke der 1980 erzielten Teilnehmerzahl erreicht werden konnte. Diese Punkte sollten bei der Planung späterer Querschnittsstudien berücksichtigt werden, zumal es auch eine Kostenfrage sein kann, ob wegen 27,5 % der Probanden die Studiendauer verdoppelt wird. Wäre es bei der Seebronner Studie im April nicht noch einmal zu einem Anstieg in der Beteiligung gekommen, so wäre dieses Verhältnis von 72,5 % in der ersten Studienhälfte zu 27,5 % in der zweiten Hälfte wahrscheinlich noch stärker zugunsten der ersten Hälfte ausgefallen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel seroepidemiologischer Studien ist es, Näheres über Ursachen und Verbreitung einer Infektionskrankheit zu erfahren. Da es sehr schwierig und mit erheblichem Aufwand verbunden ist, unselektierte Bevölkerungsgruppen für die Teilnahme an Umfragen zu gewinnen, beschränkte man sich bisher auf die Untersuchung spezieller Zielgruppen wie z.B. Blutspender. Oft war es nicht einfach, den Einfluß der Auswahlkriterien auf das Endergebnis richtig einzuschätzen.

Dieses Problem sollte bei der vorliegenden Studie umgangen werden, indem ein beliebiger Teil der Bevölkerung eines süddeutschen Dorfes erfaßt und die Studie zu einem willkürlich festgelegten Zeitpunkt (unabhängig vom Auftreten einer Epidemie) begonnen wurde.

Bei der Auswertung der von den 388 Studienteilnehmern ausgefüllten Fragebögen und der Untersuchung der Blutproben auf Antikörper gegen Mycoplasma pneumoniae ergaben sich folgende Zusammenhänge: Statistisch signifikante Häufungen positiver Titer waren bei den 6-15- und den 16-25jährigen zu beobachten. Folgende Parameter schienen keinen Einfluß auf die Seropositivität zu haben: Geschlecht, Haushaltsgröße, Zahl der Kinder, Arbeitsort und Abnahmemonat. Es ergab sich auch kein Zusammenhang zwischen in den letzten drei Jahren durchgemachten Lungenentzündungen bzw. grippalen Infekten und positiven Mycoplasmenantikörpertitern.

Die Altersverteilung bestätigt die Ergebnisse zahlreicher früher durchgeführter Studien. Die Annahme, daß hauptsächlich Kinder Oberträger von Mycoplasma pneumoniae sind, konnte nicht erhärtet werden, ebensowenig wie die Feststellung häufigerer Erkrankung von Männern bzw. Frauen. Das Auftreten positiver Titer bei 10,5 % der Seebronner Bevölkerung konnte als weiterer Hinweis darauf gewertet werden, daß die Durchseuchung sowohl in ländlichen Gemeinden im Vergleich zu grö-

ßeren Städten als auch in verschiedenen Teilen Deutschlands ähnlich oder gleich ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 ALEXANDER, M., SAGE, S., SCHÖN, M. (1975)
Serologische Untersuchungen über die Durchseuchung der Berliner Bevölkerung mit Mycoplasma pneumoniae
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 684-686

2 ASSAAD, F., COCKBURN, W. Chas. (1974)
A seven-year study of WHO virus laboratory reports on respiratory viruses
Bull. WHO 51, 437-445

3 BALASSANIAN, N., ROBBINS, F.C. (1967)
Mycoplasma pneumoniae infection in families
New Eng. J. Med. 277, 719-725

4 BARRETT-CONNOR, E. (1973)
Anemia and infection
Am. J. Med. 52, 242-253

5 BIBERGELD, G. (1979)
Autoimmune reactions associated with Mycoplasma pneumoniae infection
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 245, 144-149

6 BIBERFELD, G., JOHNSSON, T., JONSSON, J. (1963)
Studies on Mycoplasma pneumoniae infection in Sweden
Acta Path. Microbiol. Scand. 63, 469-475

7 BIBERFELD, G., STERNER, G. (1969)
A study of Mycoplasma pneumoniae infections in families
Scand. J. Infect. Dis. 1, 39-46

8 BLENK, H., JUNGE, W., MUSSET, F.W., SCHUBACH, J., BLENK, B. (1976)
Die Durchseuchung der Bundeswehrsoldaten mit Mycoplasma pneumoniae
Wehrmed. Monatsschr. 4, 97-102

9 BROOME, C.V., LaVENTURE, M., KAYE, H.S., DAVIS, A.T., WHITE, H., PLIKAYTIS, B.D., FRASER, D.W. (1980)
An explosive outbreak of Mycoplasma pneumoniae infection in a summer camp
Pediatrics 66(6), 884-888

10 BRUNNER, H. (1980)
The role of the immune system in the lung histopathology of experimental infection with Mycoplasma pneumoniae (Abstr.)
Fourth International Congress of Immunology, Paris

11 BRUNNER, H. (1981)
Mycoplasma pneumoniae infections
Isr. J. Med. Sci. 17(7), 516-523

12 BRUNNER, H., CHANOCK, R.M. (1973)
A radioimmunoprecipitation test for detection of Mycoplasma pneumoniae antibody
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 97-105

13 BRUNNER, H., GREENBERG, H.B., JAMES, W.D., HORSWOOD, R.L., COUCH, R.B., CHANOCK, R.M. (1973)
Antibody to Mycoplasma pneumoniae in nasal secretions and sputa of experimentally infected human volunteers
Infect. Immun. 8, 612-620

14 BRUNNER, H., HORSWOOD, R.L., CHANOCK, R.M. (1973)
More sensitive methods for detection of antibody to Mycoplasma pneumoniae
J. Infect. Dis. 127 (Suppl.), 52-55

15 BRUNNER, H., JAMES, W.D., HORSWOOD, R.L., CHANOCK, R.M. (1972)
Measurement of Mycoplasma pneumoniae mycoplasmacidal antibody in human serum
J. Immunol. 108, 1491-1498

16 BRUNNER, H., PRESCOTT, B., GREENBERG, H., JAMES, W.D., HORSWOOD, R.L., CHANOCK, R.M. (1977)
Unexpectedly high frequency of antibody to Mycoplasma pneumoniae in human sera as measured by sensitive techniques
J. Infect. Dis. 135, 524-530

17 CASSELL, G.H., COLE, B.C. (1981)
Mycoplasmas as agents of human disease
N. Engl. J. Med. 304, 80-89

18 CHANOCK, R.M. (1965)
Mycoplasma infections of man
N. Engl. J. Med. 273, 1199-1206, 1257-1264

19 CHANOCK, R.M., DIENES, L., EATON, M.D., EDWARD, D.G., FREUNDT, E.A., HAYFLICK, L., HERS, J.F., JENSEN, K.E., LIU, C., MARMION, B.P., MORTON, H.E., MUFSON, M.A., SMITH, P.F., SOMERSON, N.L., TAYLOR-ROBINSON, D. (1963)
Mycoplasma pneumoniae: proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent)
Science 140, 662

20 CHANOCK, R.M., FOX, H.H., JAMES, W.D., GUTEKUNST, R.R., WHITE, R.J., SENTERFIT, L.B. (1967)
Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infection in military recruits
Ann. N.Y. Acad. Sci. 143, 484-496

21 CHANOCK, R.M., HAYFLICK, L., BARILE, M.F. (1962)
Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 48, 41-49

22 CHANOCK, R.M., MUFSON, M.A., BLOOM, H.H., JAMES, W.D., FOX, H.H., KINGSTON, J.R. (1961)
Eaton agent pneumonia
JAMA 175, 213-220

23 CHANOCK, R.M., RIFKIND, D., KRAVETZ, H.M., KNIGHT, V., JOHNSON, K.M. (1961)
Respiratory disease in volunteers infected with Eaton agent; a preliminary report
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 47, 887-890

24 CLYDE, W.A., Jr. (1961)
Demonstration of Eaton's agent in tissue culture
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 715-718

25 CLYDE, W.A., Jr. (1983)
Serological identification of Mycoplasmas from humans
in: Methods in Mycoplasmology, Vol. II
Ed. by Shimuel Razin, Academic Press, Inc., New York

26 CLYDE, W.A., Jr., DENNY, F.W., Jr. (1963)
Etiology and therapy of atypical pneumonia
M. Clin. North America 47, 1201-1217

27 COOK, M.K., CHANOCK, R.M., FOX, H.H., HUEBNER, R.J., BUESCHER, E.L., JOHNSON, R.T. (1960)
Role of Eaton agent in disease of lower respiratory tract. Evidence for infection in adults
Brit. M.J. 1, 905-911

28 COONEY, M.K., FOX, J.P., HALL, C.E. (1975)
The Seattle Virus Watch. VI Observations of infections with and illness due to parainfluenza, mumps and respiratory syncytial viruses and Mycoplasma pneumoniae
Am. J. Epidemiol. 101, 532-551

29 CORMICK, D.P., McWENZEL, R.P., SENTERFIT, L.B., BEAM, W.E., Jr. (1974)
Relationship of pre-existing antibody to subsequent infection by Mycoplasma penumoniae in adults
Infect. Immun. 9, 53-59

30 COUCH, R.B. (1979)
Mycoplasma diseases, 1481-1498
in: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Jr., Bennett, J.E.: Principles and practice of infectious diseases; John Wiley & Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto

31 CRACEA, E., CONSTANTINESCU, S., BOTEZ, D., GEORGESCU-BRAILA, M., IOANID, L., DOBRESCU, A., PANOIU, L., BORDEIANU, V. (1979)
Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infections. I. Age and seasonal distribution of Mycoplasma pneumoniae antibodies in the population of Bucharest
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. 38, 173-180

32 DENNY, F.W., CLYDE, W.A., Jr., GLEZEN, W.P. (1971)
Mycoplasma pneumoniae disease: Clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control
J. Infect. Dis. 123, 74-92

33 DIETZ, K., JACOB, R., SAEBISCH, R., SEUFFER, R., NAUJOKS-HEINRICH, S., HEINRICH, R. (1984)
Statistische Untersuchungen zur Seroprävalenz des Q-Fiebers
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 90, 1729-1731

34 DOERR, H.W., SCHWEISS, H.D., HENNINGER, K., SOCHANIK, H. (1977)
Simple mathematical deductions in the seroepidemiology of viral infections
Zbl. Bakt. Hyg., I Abt. Orig. A 238, 165-176

35 DOWDLE, W.R., ROBINSON, R.Q. (1964)
An indirect hemagglutination test for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections
Proc. Soc. Exper. Biol.and Med, 116, 947-950

36 DOWDLE, W.R., STEWART, J.A., HEYWARD, J.T., ROBINSON, R.Q. (1967)
Mycoplasma pneumoniae infections in a children's population: A five year study
Am. J. Epidem. 85, 137-146

37 EATON, M.D., MEIKLEJOHN, G., VAN HERICK, W. (1944)
Studies on the etiology of primary atypical pneumonia: a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters, and chick embryos
J. Exp. Med. 79, 649-668

38 EDWARDS, E.A., CRAWFORD, Y.E., PIERCE, W.E., PECKINPAUGH, R.O. (1976)
A longitudinal study of Mycoplasma pneumoniae infections in navy recruits by isolation and seroepidemiology
Am. J. Epidem. 104, 556-562

39 EVANS, A.S. (1982)
Epidemiological concepts and methods, 3-64
in: Evans, A.S.; Viral infections of humans; Epidemiology and control; Plenum medical book company, 2. Auflage, New York, London

40 EVANS, A.S., ALLEN, V., SUELTMANN, S. (1967)
Mycoplasma pneumoniae infection in University of Wisconsin students
Amer. Rev. Resp. Dis. 96, 237-244

41 EVATT, B.L., DOWDLE, W.R., JOHNSON, M.C., Jr., HEATH, C.W., Jr. (1971)
Epidemic Mycoplasma pneumoniae
N. Engl. J. Med. 285, 374-377

42 FEIZI, T. (1967)
Cold agglutinins, the direct Coombs' test and serum immunoglobulins in Mycoplasma pneumoniae infection
Ann. N. Y. Acad. Sci. 143, 801

43 FEKETY, F.R., Jr., CALDWELL, J., GUMP, D., JOHNSON, J.E., MAXSON, W., MULHOLLAND, J., THOBURN, R. (1971)
Bacteria, viruses, and Mycoplasmas in acute pneumonia in adults
Am. Rev. Resp. Dis. 104, 499-507

44 FERNALD, G.W. (1969)
Immunologic aspects of experimental Mycoplasma pneumoniae infection
J. Infect. Dis. 119, 255-266

45 FERNALD, G.W. (1979)
Humoral and cellular immune responses to Mycoplasmas, 399-423
in: The Mycoplasmas Vol. II, Copyright 1979 by Academic Press, Inc.

46 FERNALD, G.W. (1979)
Pathogenicity of Mycoplasmas for man, animals, plants and insects
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 245, 139-143

47 FINE, N.L., SMITH, L.R., SHEEDY, P.F. (1970)
Frequency of pleural effusions in Mycoplasma and viral pneumonias
N. Engl. J. Med. 283, 790-793

48 FORSYTH, B.R., BLOOM, H.H., JOHNSON, K.M., CHANOCK, R.M. (1965)
Etiology of primary atypical pneumonia in a military population
JAMA 191, 92-96

49 FORSYTH, B.R., CHANOCK, R.M. (1966)
Mycoplasma pneumonia
Ann. Rev. Med. 17, 371

50 FOY, H.M., COONEY, M.K., McMAHAN, R., GRAYSTON, J.T. (1972)
Viral and mycoplasmal pneumonia in a prepaid medical care group during an eight-year period
Am. J. Epidem. 97, 93-102

51 FOY, H.M., GRAYSTON, J.T., KENNY, G.E., ALEXANDER, E.R., McMAHAN, R. (1966)
Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infection in families
JAMA 197, 859-866

52 FOY, H.M., KENNY, G.E., COONEY, M.K., ALLAN, I.D. (1979)
Long-term epidemiology of infections with Mycoplasma pneumoniae
J. Infect. Dis. 139, 681-687

53 FOY, H.M., KENNY, G.E., McMAHAN, R., MANSY, A.M., GRAYSTON, J.T. (1970)
Mycoplasma pneumoniae pneumonia in an urban area
JAMA 214, 1666-1672

54 FOY, H.R., KENNY, G.E., McMAHAN, R., KAISER, G., GRAYSTON, J.T. (1971)
Mycoplasma pneumoniae in the community
Am. J. Epidem. 93, 55-67

55 FOY, H.M., NUGENT, C.G., KENNY, G.E., McMAHAN, R., GRAYSTON, J.T. (1971)
Repeated Mycoplasma pneumoniae pneumonia after 4 1/2 years
JAMA 216, 671-672

56 GEISLER, L., HERBERG, D. (1980)
Krankheiten der Atemwege und der Lunge
in: Schettler, G., Innere Medizin, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

57 GEORGE, R.B., ZISKIND, M.M., RASCH, J.R., MOGABGAB, W.J. (1966)
Mycoplasma and adenovirus pneumonias - comparison with other atypical pneumonias in a military population
Ann. Intern. Med. 65, 931-942

58 GHYKA, G.R., STOIAN, N., SORODOC, G., PEIULESCU, P., OSMAN, J., PUCA, D. (1977)
An antigen for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections by passive hemagglutination
Virologie 28, 111-115

59 GRAYSTON, J.T., KENNY, G.E., FOY, H.M., KRONMAL, R.A., ALEXANDER, E.R. (1967)
Epidemiological studies of Mycoplasma pneumoniae infections in civilians
Ann. N. Y. Acad. Sci. 143, 436-445

60 GRAYSTON, J.T., ALEXANDER, E.R., KENNY, G.E., CLARKE, E.R., FREMONT, J.C., MacCOLL, W.A. (1965)
Mycoplasma pneumoniae infections
JAMA 191, 369-374

61 GUT, J.P., OBERT, G., KIRN, A. (1979)
Serological diagnosis of respiratory infections caused by viruses and Mycoplasma pneumoniae
Nouv. Presse Med. 8, 2832-2833

62 HEINRICH, R., NAUJOKS-HEINRICH, S., SAEBISCH, R., SEUFFER, R., GRAUER, W., JACOB, R., SCHOMERUS, H. (1983)
Seroprävalenz des Q-Fiebers in einem Endemiegebiet Süddeutschlands
Dtsch. med. Wschr. 108, 1318-1324

63 HENNEMANN, H.H. (1977)
Atypische Pneumonien mit positiver Kälteagglutination
Dtsch. med. Wschr. 102, 125-129

64 HENNEMANN, H.H., GANSSER, R. (1982)
Severe forms of mycoplasma pneumonia
Dtsch. med. Wschr. 107, 92-96

65 JANSSON, E., WAGER, O., STENSTRÖM, R., KLEMOLA, E., FORSSELL, P. (1964)
Studies on Eaton PPLO pneumonia
Br. Med. J. 1, 142-145

66 JENSEN, K.E. (1964)
Antibodies to Mycoplasma pneumoniae measured by inhibition of tetrazolium reduction
Bact. Proc., 70-71

67 KINGSTON, J.R., CHANOCK, R.M., MUFSON, M.A., HELLMANN, L.P. (1961)
Eaton agent pneumonia
J. Amer. Med. Ass. 176, 118-123

68 KOLETSKY, R.J., WEINSTEIN, A.J. (1980)
Fulminant Mycoplasma pneumoniae infection
Am. Rev. Resp. Dis. 122, 491-496

69 KRECH, U., MODDE, H. (1966)
Untersuchungen über die Häufigkeit und Bedeutung von Infektionen mit Mycoplasma pneumoniae
Dtsch. med. Wschr. 91, 1013-1015

70 LAMBERT, H.P. (1968)
Antibody to Mycoplasma pneumoniae in normal subjects and in patients with chronic bronchitis
J. Hyg. (Camb) 66, 185-189

71 LIND, K. (1968)
An indirect hemagglutination test for serum antibodies against Mycoplasma pneumoniae using formalinized, tanned sheep erythrocytes
Acta Path. Microbiol. Scandinav. 73, 459-472

72 LIND, K., BENTZON, M.W. (1976)
Epidemics of Mycoplasma pneumoniae infection in Denmark from 1958 to 1974
Int. J. Epidemiol. 5, 267-277

73 LIU, C., EATON, M.D., HEYL, J.T. (1959)
Studies on primary atypical pneumonia
II. Observations concerning the development and immunological characteristics of antibody in patients
J. Exp. Med. 109, 545-556

74 MARMION, B.P., GOODBURN, G.M. (1961)
Effect of an organic gold salt on Eaton's primary atypical pneumonia agent and other observations
Nature 189, 247-248

75 MASUDA, T., ISOGAWA, T., MILHARA, K., ANDO, Y.
Evaluation of indirect hemagglutination test in the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection
Unveröffentlichte Befunde

76 MENONNA, J., CHMEL, H., MENEGUS, M., DOWLING, P., COOK, S. (1977)
Precipitating antiboides in mycoplasma infection
J. Clin. Microbiol. 5, 610-612

77 MOGABGAB, W.J. (1967)
Mycoplasma pneumoniae and adenovirus respiratory illnesses in military and university personnel, 1959-1966
Am. Rev. Resp. Dis. 97, 345-358

78 MONTO, A.S., BRYAN, E.R., RHODES, L.M. (1975)
The Tecumseh study of respiratory illness
Am. J. Epidemiol. 100, 458-468

79 MUFSON, M.A., CHANG, V., GILL, V., WOOD, S.C., ROMANSKY, M.J., CHANOCK, R.M. (1967)
The role of viruses, mycoplasmas and bacteria in acute pneumonia in civilian adults
Am. J. Epidemiol. 86, 526-544

80 MURRAY, H.W. (1980)
Mycoplasma pneumoniae infection
Arch. Intern. Med. 140, 139

81 MURRAY, H.W., MASUR, H., SENTERFIT, L.B., ROBERTS, R.B. (1975)
The protean manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections in adults
Am. J. Med. 58, 229-242

82 NIITSU, Y, HASEGAWA, S.
Serologic diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection by indirect hemagglutination test with lyophilized sensitized erythrocytes SERODIA-MYCO
unveröffentlichte Befunde

83 NIITU, Y., HASEGAWA, S., SUZAKI, K., HORIKAWA, M., KOMATSU, S., SUETAKE, T. (1978)
Strictly four-year periodicity of outbreaks of Mycoplasma pneumoniae infections and usefulness of commercially available lyophilized sensitized erythrocytes in serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 241, 256

84 NOAH, N.D. (1974)
Mycoplasma pneumoniae infection in the United Kingdom - 1967-73
Br. Med. J. 2, 544-546

85 NOAH, N.D. (1976)
Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infection in the United Kingdom: an analysis of reports to the public health laboratory service of England and Wales
Infection 4 (suppl. 1), 25-28

86 NOCARD, E., ROUX, E.R. (1898)
Le microbe de la peripneumonie
Ann. Inst. Pasteur 12, 240-262

87 PAUL, J.R. (1961)
The story to be learned from blood samples: Its value to the epidemiologist
JAMA 175, 601-605

88 PETERSON, O.L., HAM, T.H., FINLAND, M. (1943)
Cold agglutinins in primary atypical pneumonias
Science 97, 167

89 PONKA, A., PONKA, T., SARNA, S., PENTTINEN, K. (1981)
Questionable specifity of lipid antigen in the Mycoplasma pneumoniae complement fixation test in patients with extrapulmonary manifestations
J. Infect. 3/4, 332-338

90 RYTEL, M.W. (1964)
Primary atypical pneumonia: Current concepts
Am. J. Med. Sci. 247, 84-104

91 SALIBA, G.S., GLEZEN, W.P., CHIN, T.D.Y. (1967)
Mycoplasma pneumoniae infection in a resident boys' home
Am. J. Epidem. 86, 408-418

92 SIEGLER, D.I.M. (1973)
Lung abscess associated with Mycoplasma pneumoniae infection
Br. J. Dis. Chest 67, 123-127

93 SMITH, C.B., FRIEDEWALD, W.T., ALFORD, R.H., CHANOCK, R.M. (1967)
Mycoplasma pneumoniae infections in volunteers
Ann. N.Y. Acad. Sci. 143, 471-483

94 SOMMERGRUBER, D. (1979)
Zur Häufigkeit von Mycoplasma pneumoniae-Infektionen in den westlichen Kreisen des Bezirkes Karl-Marx-Stadt in den Jahren 1973-1977
Z. ges. Hyg. 25, 935-939

95 STEINBERG, P., WHITE, R.J., FULD, S.L., GUTEKUNST, R.R., CHANOCK, R.M., SENTERFIT, L.B. (1969)
Ecology of Mycoplasma pneumoniae infections in marine recruits at Parris island, South Carolina
Am. J. Epidem. 89, 62-73

96 STERNER, G., DeHEVESY, G., TUNEVALL, G., WOLONTIS, S. (1966)
Acute respiratory illness with Mycoplasma pneumoniae. An outbreak in a home for children
Acta Paediat. Scand. 55, 280-286

97 STETTNISCH, B., ROCKER, A. (1976)
Sero-Epidemiologie und Klinik bei Mycoplasma-pneumoniae-Erkrankungen der tieferen Luftwege
Dt. Gesundh.-Wesen 31, 842-844

98 TAYLOR, P. (1979)
Evaluation of an indirect haemagglutination kit for the rapid serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections
J. Clin. Pathol. 32, 280-283

99 TAYLOR-ROBINSON, D., SHIRAI, A., SOBESLAVSKY, O., CHANOCK, R.M. (1966)
Serologic response to Mycoplasma pneumoniae infection. II. Significance of antibody measured by different techniques
Am. J. Epidem. 84, 301-313

100 TAYLOR-ROBINSON, D., SOBESLAVSKY, O., JENSEN, K.E., SENTERFIT, L.B., CHANOCK, R.M. (1966)
Serologic response to Mycoplasma pneumoniae infection. I. Evaluation of immunofluorescence, complement fixation, indirect hemagglutination, and tetrazolium reduction inhibition tests for the diagnosis of infection
Am. J. Epidem. 83, 287-298

101 TULLY, J.G. (1981)
Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections
Isr. J. Med. Sci. 17, 644-647

102 VEEN, J. van der, NUNEN, M.C.J. van (1963)
Role of Mycoplasma pneumoniae in acute respiratory disease in military population
Am. J. Hyg. 78, 293-301

103 WÖRZ, U., BESENTHAL, I. (1981)
Mykoplasmen-Infektionen
Internist 22, 468-478.

Danksagung

Den Herren Prof. Dr. H. Schomerus und Privatdozent Dr. R. Heinrich danke ich für die Überlassung dieses Themas sowie für die gute Betreuung und Hilfestellung während der Durchführung und Ausarbeitung der vorliegenden Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. K. Dietz für seine Hilfe bei der Auswertung der Fragebögen und Ergebnisse sowie für seine ständige Gesprächsbereitschaft und vielerlei Anregungen.

Herrn Dr. med. Dipl. biochem. R. Seuffer fühle ich mich für die Ermöglichung und Überwachung der aufwendigen Verarbeitung der Seren sehr verbunden sowie Herrn Dr. R. Saebisch für die Überlassung der Räumlichkeiten und die Unterstützung in seiner Praxis in Seebronn.

Lebenslauf

Am 23. April 1960 wurde ich, Ingrid Zweigle, als drittes Kind des Geschäftsführers Dr. Friedrich Zweigle und seiner Ehefrau Marianne, geb. Stahl in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule von 1967 bis 1970 wechselte ich in das naturwissenschaftliche Gottlieb-Daimler-Gymnasium in Stuttgart, wo ich 1979 das Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife erwarb.

Nach mehreren Praktika in der Kranken-, der Altenpflege und in einem Krankenhauslabor konnte ich im April 1980 das Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen aufnehmen.

Im März 1982 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1983 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im März 1985 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Nach der einjährigen praktischen Ausbildung in den Fächern Gynäkologie, Chirurgie und Innere Medizin erhielt ich nach Absolvierung des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung am 28. April 1986 die Approbation als Arzt.

Im Sommer 1983 begann ich in der Abteilung Innere Medizin I der Medizinischen Klinik Tübingen (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Wolfgang Dölle) mit der vorliegenden Dissertation.